

Année 1971

THÈSE

N° 137

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BENVENISTE Françoise, Ellen, épouse SCHIFRINE
née le 28 mars 1946 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

HYPERTENSION ARTERIELLE MALIGNE
ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, EVOLUTIFS
ET THERAPEUTIQUES ACTUELS
ETUDE DE 55 CAS

Président : M. Marcel LEGRAIN, Professeur Agrégé

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE NECKER - ENFANTS MALADES

Année 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

BENVENISTE Françoise, Ellen, épouse SCHIFRINE

née le 28 mars 1946 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

HYPERTENSION ARTERIELLE MALIGNE
ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, EVOLUTIFS
ET THERAPEUTIQUES ACTUELS
ETUDE DE 55 CAS

Président : M. Marcel LEGRAIN, Professeur Agrégé

A mes parents

A mon mari

A toute ma famille

A Monsieur le Professeur Agrégé Marcel LEGRAIN

qui a accepté que j'entreprenne cette
thèse dans son service.

En témoignage de ma gratitude et de ma
respectueuse admiration.

A Monsieur le Docteur Jacques GUEDON

Directeur de Recherche à l'INSERM

qui m'a efficacement encouragée et guidée
pendant ce travail.

A Monsieur le Docteur Michel LUCSKO

dont le concours dévoué m'a été
extrêmement précieux.

A nos Maîtres d'Externat :

A Monsieur le Professeur J. CAUCHOIX

A Monsieur le Professeur J. MATHEY

A Monsieur le Professeur R. TOURNEUR

A Monsieur le Professeur J. ANTONELLI

A Monsieur le Professeur A. MATHIVAT

A Monsieur le Professeur J. WEILL

A Monsieur le Professeur M. LEGRAIN

A Monsieur le Professeur J. GUERY

P L A N

	<u>Pages</u>
I - INTRODUCTION	1
II - DEFINITION DE L'HTA MALIGNE	4
III - REPARTITION DES MALADES, âge, sexe FORMES ETIOPATHOGENIQUES (Tableaux n° 1 et 2)	7
IV - DUREE D'UNE HTA PRECEDANT LA PHASE MALIGNE (Tableau n° 3)	13
V - LES SIGNES REVELATEURS	16
VI - LES CHIFFRES DE LA TENSION ARTERIELLE (Tableau n° 4)	21
VII - LE FOND D'OEIL	23
VIII - LA FONCTION CARDIAQUE	26
IX - ETUDE HEMODYNAMIQUE (Tableau n° 5)	28
X - LA FONCTION RENALE (Tableaux n° 6 et 7)	31
XI - LES DESEQUILIBRES HYDROELECTROLYTIQUES ET ACIDO-BASIQUES (Tableau n° 8)	37
XII - LES PERTURBATIONS HEMATOLOGIQUES	40
XIII - ANATOMO PATHOLOGIE	42
XIV - ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES	48
1°) Apports de l'hémodynamique	
2°) Le système rénine-angiotensine-aldostérone	
3°) Les lésions artériolaires	
XV - ASPECTS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS (Tableaux n° 9 et 10)	52
A) Le traitement médical	
B) Le traitement chirurgical	
C) L'épuration extra-rénale et la binéphrectomie	
XVI - CONCLUSIONS	
XVII - BIBLIOGRAPHIE	

I - INTRODUCTION

Les progrès réalisés durant ces dernières années dans la connaissance de l'hypertension artérielle (HTA) et en particulier dans son traitement n'ont pas fait disparaître sa forme maligne : Le syndrome HTA maligne est d'observation non exceptionnelle et pose toujours de difficiles problèmes thérapeutiques. Entre Janvier 1965 et Juin 1971, 55 cas d'HTA maligne ont été observés à l'Hôpital Foch. Les faits tirés de l'analyse de ces observations, confrontés avec les données de la littérature, permettent l'étude et la discussion des problèmes actuels posés par l'HTA maligne sur les plans clinique, hémodynamique, thérapeutique, étiopathogénique et anatomopathologique rénal.

Depuis les descriptions initiales de Volhard et Fahr en 1914 (83), il y a eu dans la littérature une somme considérable de travaux essayant de préciser tous les termes du syndrome malin de l'HTA. Ces études cliniques ou expérimentales, ont peu à peu établi un certain nombre de faits positifs et admis par la majorité des auteurs ; mais parallèlement se faisait jour l'extrême complexité des perturbations physiologiques aboutissant à l'HTA ; complexité reflétée dans la multiplicité des mécanismes invoqués mais également dans les relations qui unissent entre eux les systèmes physiologiques perturbés.

Plusieurs étapes fondamentales marquent l'histoire de l'HTA maligne. Les études de Volhard et Fahr (83) ont établi les faits essentiels : l'allure clinique grave de la maladie aboutissant à la mort dans des délais brefs, habituellement dans un tableau d'insuffisance rénale ; la nécrose fibrinoïde atteignant électivement l'artériole rénale et qui a donné au syndrome son individualité anatomique. Les travaux de ces deux auteurs ont été largement confirmés ultérieurement. Keith, Wagener et Barker en 1939 (45) établissent leur classification des lésions du fond d'oeil dans l'HTA essentielle, ainsi que les relations entre ces lésions et le pronostic de la maladie ; l'apparition d'un oedème papillaire associé aux hémorragies et aux exsudats de la rétinopathie hypertensive correspondant au stade IV de leur classification, définit sur le plan oculaire l'HTA maligne. L'important travail de Keith, Wagener et Barker en 1939 (45) fait apparaître pour la première fois avec des données chiffrées la gravité de l'HTA maligne : 80 % des malades observés sont morts dans l'année, 90 % à la fin de la deuxième année, et seul un petit nombre survit au-delà de 3 ans.

Les études plus récentes confirment ces chiffres impressionnants, en particulier celles de Schottstaedt et Sokolow en 1953 (77), de Kincaid Smith et coll. en 1958 (48) et de Milliez et coll. en 1960 (57). Ces études représentent des références précieuses pour apprécier l'évolution des malades bénéficiant des traitements modernes.

Le concept d'HTA maligne a souvent prêté à discussion. Certains auteurs réservaient exclusivement ce terme aux cas d'HTA essentielle se malignisant (85). Derow et Mitschule en 1935 et 1941 (18, 19) en donnant une liste exhaustive de tous les types d'HTA pouvant se maligniser, démontrant à la suite d'autres auteurs la pluralité étiopathogénique du syndrome, point de vue qui actuellement n'est plus discuté (57).

Parallèlement à l'individualisation clinique, de nombreuses études anatomopathologiques décrivent et précisent les lésions rencontrées dans l'HTA, tout particulièrement au niveau du parenchyme rénal et de son réseau artériolaire. Fahr en 1919 (22) décrit l'artériolonécrose, Kimmelstiel et Wilson en 1936 (47) montrent que les lésions parenchymateuses et vasculaires qui caractérisent la néphroangiosclérose maligne correspondent au stade terminal de l'HTA maligne. Castelman et Smithwick en 1948 (13) proposent une classification des lésions artériolaires rénales observées, classification reprise en 1958 par Sommers (79). Récemment Hatt en 1967 (40), faisant la revue de l'artériopathie hypertensive dans ses aspects morphologiques et sa pathogénie, souligne les nombreuses inconnues qui demeurent concernant les relations entre l'artériopathie et l'HTA.

Parallèlement de nombreux travaux expérimentaux ont tenté de préciser la physiopathologie de l'HTA maligne et la genèse des lésions artériolaires. On ne peut manquer de rappeler l'expérience fondamentale de Goldblatt en 1933 (29) créant chez l'animal par sténose bilatérale des artères rénales une HTA maligne avec ses lésions artériolaires caractéristiques. Les études expérimentales de Wilson et Byrom en 1939 (85) et 1941 (86), démontrent chez l'animal les divers stades de l'atteinte artériolaire au cours de l'HTA. L'hypothèse de l'origine rénale de toute HTA permanente, défendue depuis toujours par Goldblatt reste discutée ; elle est reprise dans les travaux récents étudiant la circulation sanguine rénale et les fonctions rénales dans l'HTA (14). Les investigations portant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, acquisition de ces dernières années, ont constitué une étape importante dans la compréhension des troubles hémodynamiques et hydroélectrolytiques à type

d'hyperaldostéronisme secondaire fréquemment observés. Ces perturbations humorales de l'HTA maligne ont d'ailleurs relancé les études anatomopathologiques, tendant à préciser le rôle joué par les troubles de la perméabilité de l'endothélium artériolaire dans cette maladie (40,51). Enfin certains auteurs, à la lumière d'observations privilégiées associant une microangiopathie thrombotique et une HTA maligne font jouer un rôle considérable à l'artériolopathie dans la genèse des troubles hématologiques observés (51). La multiplicité des faits invoqués dans la physiopathologie de l'HTA ne permet pas actuellement d'en établir une conception claire et admise par tous. Chaîne à multiples maillons dont quelques uns seulement commencent à être connus, l'HTA et son expression majeure le syndrome malin, gardent de nombreuses inconnues.

En même temps que cet effort de compréhension physiopathologique et depuis une vingtaine d'années surtout, on assiste à un effort considérable visant le traitement de l'HTA maligne, traitement permis par l'acquisition des drogues hypotensives puissantes. La sympathectomie et la surrénalectomie ont constitué longtemps les seuls moyens efficaces capables de prolonger l'espérance de vie des malades atteints d'HTA maligne (76). Les drogues hypotensives seules ou associées à divers traitements chirurgicaux à visés étiopathogénique, dont les indications se sont précisées ont démontré leur efficacité, dont témoigne l'abaissement du taux de mortalité des malades atteints d'HTA maligne. Cependant une réserve importante doit être faite : un certain nombre de malades échappent aux effets du traitement médical en raison de son application tardive. Cette constatation dégage sans doute le fait clinique essentiel : l'HTA maligne nécessite un dépistage et un diagnostic étiopathogénique précoce avec comme corollaire un traitement parfaitement et immédiatement appliqué.

* * * * *

II - DEFINITION DE L'HTA MALIGNE

La définition précise de l'HTA maligne fait surgir le problème des critères requis pour ce diagnostic. Certains des termes et des plus importants qui caractérisent habituellement ce syndrome peuvent manquer. Cette ambiguïté dans la définition d'un syndrome qui constitue cependant une entité aisément reconnaissable, tient pour une grande part à notre ignorance de la pathogénie exacte de l'HTA et d'autre part à ses aspects cliniques variés en fonction de la prépondérance de l'un ou l'autre des nombreux troubles liés à l'HTA maligne. Cette imprécision est souvent retrouvée dans la littérature et appelle une grande prudence dans l'interprétation des faits rapportés à l'HTA maligne, tant dans le classement des lots de malades que dans l'appréciation des résultats thérapeutiques.

Si l'on considère les trois propositions principales qui définissent classiquement le syndrome d'HTA maligne : la rétinopathie hypertensive oedémateuse, l'insuffisance rénale d'évolution rapide et la nécrose artériolaire, on constate que chacun de ces termes est discutable et peut manquer chez un malade. Selon Pickering (69), le stade III au fond d'oeil de la classification de Keith, Wagener et Barker (45) est critiquable car il ne distingue pas dans la rétinopathie hypertensive bénigne les manifestations précoces de la phase maligne avec en particulier des exsudats plus importants aux contours mal définis mais sans oedème papillaire (6). La rétinopathie oedémateuse dans la série de Goldring et Chasis citée par Pickering (68) est absente 16 fois sur 68 cas en dépit de l'existence de lésions typiques d'HTA maligne à l'examen anatomo-pathologique. Pickering (58) ne découvre pas de lésion artériolaire nécrotique à l'examen anatomo-pathologique d'une pièce de néphrectomie et de surrénalectomie d'un malade atteint d'HTA maligne avec oedème rétinien. Cette dernière constatation a été faite par de nombreux auteurs (57, 80).

L'insuffisance rénale ne représente pas non plus une donnée constante dans l'HTA maligne (48, 77). Par ailleurs une artériolite nécrosante peut coexister avec une fonction rénale normale et des reins macroscopiquement normaux : observations de Keith, Wagener et Ellis citées par Pickering (58) chez des sujets décédés de cause cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral.

Enfin, si l'évolution spontanée de l'HTA maligne se fait vers la mort dans la grande majorité des cas, on relève cependant dans la littérature quelques observations de longue survie contrastant avec le schéma habituel (77). Ces constatations si elles demeurent assez rares dans l'ensemble et ne compromettent pas en dernière analyse l'individualité de l'HTA maligne, soulignent les difficultés rencontrées pour la définir de manière stricte. Difficultés retrouvées d'ailleurs à propos de l'HTA en général et illustrées par les désaccords sur les chiffres systolodiastoliques limites (27) et par la multiplicité des modes de classement en fonction de sa gravité : classification de Keith, Wagener et Barker (45) selon l'aspect du fond d'oeil, classification en quatre groupes de Hammarström et Bechgaard (39), classification en trois groupes de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève 1962, (63), etc...

S'il est impossible, la pratique courante le confirme, de tracer une frontière bien délimitée, entre les HTA bénigne et maligne, on peut toutefois en marquer les bornes et répertorier un ensemble de faits permettant de parler d'HTA maligne, en sachant qu'un certain nombre d'entre eux peuvent manquer. Cette définition peut s'établir ainsi :

1°) syndrome clinique au cours de l'HTA qu'elle qu'en soit la forme étiopathogénique impliquant généralement une évolution péjorative à court terme se chiffrant en semaines ou mois, exceptionnellement en années.

2°) élévation de la pression diastolique en règle au-dessus de 140 mm Hg.

3°) altération du fond d'oeil bilatérale en règle, associant une rétinopathie hypertensive et un oedème rétinien répondant au stade IV de la classification de Keith, Wagener et Barker (45). Cet oedème peut toutefois manquer et l'HTA maligne comporter seulement un stade III où les hémorragies de la rétinopathie hypertensive peuvent également manquer (77, 48).

4°) altération profonde de l'état général avec amaigrissement.

5°) atteinte rénale précoce et d'évolution particulièrement rapide vers l'insuffisance rénale avec comme substrats anatomo-pathologiques principaux l'endartérite proliférante et la nécrose fibrinoïde. Mais cette insuffisance rénale peut manquer dans le stade précoce du syndrome.

6°) atteinte cardiaque avec manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche essentiellement.

7°) atteinte encéphalique avec troubles psychiques et convulsions au premier plan.

Chaque forme étiopathogénique de l'HTA maligne donnera sa marque particulière aux points énumérés.

* * * * *

III - REPARTITION DES MALADES, âge, sexe,
FORMES ETIOPATHOGENIQUES

Sur les bases de la définition donnée précédemment, 55 observations d'HTA maligne ont été retenues.

L'âge moyen sans tenir compte du sexe, s'établit à 33 ans avec des extrêmes de 10 et 60 ans. On dénombre 34 hommes et 21 femmes ; l'âge moyen pour les hommes est de 37 ans, pour les femmes de 25 ans. Le tableau n° I montre deux pics de fréquence selon l'âge : le premier entre 20 et 30 ans avec 18 observations dont 8 femmes et 10 hommes ; le second entre 35 et 45 ans où la prédominance masculine est nette : 15 hommes pour 20 observations ; après 45 ans, on ne dénombre que 6 observations avec une seule femme âgée de 45 ans.

La répartition des malades selon la forme étiopathogénique de l'HTA maligne a été faite en tenant compte des antécédents, de l'analyse des faits cliniques et des examens complémentaires pratiqués avant ou pendant l'hospitalisation et, chaque fois que cela a été possible, sur les critères anatomo-pathologiques fournis par ponction biopsie rénale ou examen d'une pièce de néphrectomie. Dans 10 observations, il n'a pas été possible de préciser la nature de la néphropathie sous-jacente, soit par défaut d'anamnèse et/ou d'examen anatomopathologique rénal, soit par hésitation du diagnostic à l'examen histologique en présence de lésions de sclérose très avancées.

Ces chiffres illustrent la variété étiopathogénique de l'HTA maligne, l'importance du nombre des glomérulonéphrites chroniques et des pyélonéphrites chroniques tient probablement au recrutement particulier du service, orienté vers la pathologie rénale. De nombreuses études ont établi avec certitude cette pluralité étiopathogénique, l'HTA maligne ne représentant qu'une étape évolutive de la maladie hypertensive quelle qu'en soit la cause (18, 19, 67, 57). Assez exceptionnellement on a pu observé un syndrome d'HTA maligne survenant d'emblée chez des sujets jusque là normotendus (18). Pour leur part Tcherdakoff et Milliez en 1969 (81), découvrent chez tous leurs malades atteints d'HTA maligne de novo une cause précise à cette hypertension : périartérite noueuse, phéochromocytome, thrombose ou sténose de l'artère rénale, aussi peut-on penser que les progrès dans nos moyens d'investigation feront disparaître ce cadre. Il faut par ailleurs constater, qu'il est souvent impossible d'affirmer avec certitude que la tension

artérielle était normale avant le développement du syndrome d'HTA maligne (48). L'examen des faits cliniques permet de mieux comprendre que l'on ait pu individualiser cette forme, quand on connaît la rapidité de progression des chiffres de tension artérielle au cours de l'apparition du syndrome d'HTA maligne, quelle qu'en soit son étiologie. Dans notre expérience, nous n'avons jamais rencontré ce type d'HTA maligne de novo .

Pour la raison précisée ci-dessus, notre série ne reflète sans doute pas la fréquence réelle de chaque groupe étiopathogénique au sein de l'HTA maligne. Les mêmes réserves doivent être formulées sur la validité des pourcentages tirés des autres séries de la littérature. Ainsi comme le remarque Pickering (68) en présence d'une HTA maligne avec insuffisance rénale, il est souvent difficile de déterminer si cette dernière représente le terme évolutif d'une HTA essentielle ou s'il s'agit d'une néphropathie antérieure inconnue, compliquée d'HTA maligne. Quand il n'existe aucun signe d'insuffisance rénale et qu'aucune autre cause n'a été retrouvée l'HTA essentielle est aisément affirmée ; en présence d'une insuffisance rénale avancée l'étude des antécédents et les examens complémentaires permettent parfois de trancher, mais souvent du vivant du malade aucun diagnostic étiologique concernant la maladie rénale sous-jacente ne peut être établi. Cette difficulté se retrouve au niveau anatomo-pathologique : il est parfois impossible de distinguer une néphroangiosclérose primitive, d'une néphropathie compliquée de lésions artériolaires hypertensives (remarque déjà faite par Volhard et Fahr - 83). Nous avons rencontré cette difficulté assez souvent à l'étape clinique et parfois à l'examen histologique rénal (10 observations).

Les relations entre pyélonéphrite chronique et HTA maligne ont donné lieu à de nombreuses discussions ; certains auteurs allant même jusqu'à nier l'entité anatomique néphroangiosclérose maligne, dont ils font des pyélonéphrites chroniques responsables des lésions artériolaires observées (75). Dans notre étude nous n'avons relevé que 12 observations certaines de pyélonéphrites chroniques. Pickering (68) cite l'étude de Weiss et Parker qui relèvent 15 à 20 % d'aspect de pyélonéphrite chez leurs malades atteints d'HTA maligne. Dans la série anatomo-pathologique de Schottstaedt et Sokolow (77) portant sur 35 cas, on trouve 40 % d'aspect de pyélonéphrite. De l'important travail de Kincaid-Smith (48) qui porte sur 124 cas anatomo-cliniques, on peut tirer les chiffres suivants à titre indicatif :

HTA essentielle	: 52 cas (41,9 %)
Pyélonéphrite chronique	: 26 cas (21 %)
Glomérulonéphrite chronique	: 19 cas (15,3 %)

Les autres causes sont représentées avec un faible pourcentage : périartérite noueuse 6 cas (4,8 %), sténose de l'artère rénale 4 cas (3,2 %) et dans 3 cas (2,4 %) l'étiologie de l'atteinte rénale ne peut être précisée. Au total le groupe des HTA essentielles représente à peu près le tiers, celui des pyélonéphrites chroniques et des glomérulonéphrites chroniques environ le quart des observations. Ces chiffres sont dans l'ensemble assez voisins de ceux qui sont avancés à propos de l'HTA en général, ce qui ne saurait surprendre (36).

Nos conditions de recrutement et le nombre relativement peu important de nos observations nous interdisent un commentaire valable sur l'âge de survenue de l'HTA maligne en général. D'autres études permettent cependant de se faire une idée sur ce point. Dans le lot des 197 malades de Kincaid-Smith (48) s'échelonnant de cinq à quatre vingts ans, l'incidence la plus forte de l'HTA maligne s'établit de 50 à 54 ans pour les hommes et de 45 à 54 pour les femmes. Sur les 104 malades de Schottstaedt (77) s'échelonnant de 13 à 71 ans, l'âge moyen est de 42,9 ans ; pour les hommes de 44,2 ans, pour les femmes de 40,9 ans ; 57 % des cas d'HTA maligne surviennent entre 30 et 50 ans. Dans une étude de Milliez et coll. (57) sur 79 malades atteints d'HTA maligne, la moyenne d'âge est de 41,1 ans pour les hommes et de 37,5 ans pour les femmes. Ces chiffres qui ne tiennent pas compte des formes étiopathogéniques de l'HTA maligne sont concordants et révèlent par ailleurs la plus grande fréquence de ce syndrome chez les hommes : 55 % pour Kincaid-Smith (48), 61 % pour Schottstaedt (77). Il faut également noter que l'incidence de l'HTA maligne décroît au fur et à mesure que l'âge avance, alors que c'est l'inverse pour l'HTA dont la fréquence atteint son maximum entre 70 et 79 ans (Hamilton tiré de Kincaid-Smith-48).

Notre étude confirme quelques données classiques quant à l'âge de survenue de l'HTA maligne selon les formes étiopathogéniques. La moyenne d'âge des malades ayant une HTA maligne essentielle ou une HTA rénovasculaire est nettement plus élevée que celle des malades atteints de néphropathie glomérulaire ou de pyélonéphrite chronique. Nos chiffres concordent avec ceux de Kincaid-Smith (48) avec

dans l'ensemble cependant des âges moins élevés (Tableau n° 2). On notera également dans les chiffres donnés par Kincaid-Smith (48) l'âge relativement plus élevé du groupe des pyélonéphrites chroniques par rapport à ceux des glomérulonéphrites chroniques, ce qui n'est pas apparu dans notre étude. Au-dessous de l'âge de 30 ans, l'HTA maligne relève presque toujours d'une néphropathie antérieure : glomérulonéphrite chronique ou pyélonéphrite chronique ou encore d'une malformation rénale congénitale. Au-dessous de 30 ans, Kincaid-Smith (48) n'a trouvé que 2 cas d'HTA maligne essentielle formellement démontrés (2 sujets de 18 et 27 ans), notre étude n'en a relevé qu'un seul cas (29 ans). Au delà de 35 ans se trouve dans notre série la majorité des observations d'HTA maligne essentielle (8 sur 9) ainsi que les néphropathies mal déterminées (7 sur 10) et la totalité des HTA rénovasculaires.

Pour établir avec exactitude la fréquence du syndrome malin dans le cadre de l'HTA, il faudrait des données épidémiologiques plus consistantes que celles dont on dispose avec un accord plus général sur les chiffres de pression marquant la frontière entre sujets normaux et hypertendus.

Tenant compte de ces remarques il faut tenir pour approximatifs les taux d'incidence de l'HTA maligne dans la population des hypertendus. Kincaid-Smith (48) estime que l'HTA maligne touche 1 % des hypertendus dépistés sur une population voisine de 100 000 habitants (23 000 hypertendus avec pression systolique supérieure à 160 mm Hg). Cette fréquence de l'HTA maligne décroît avec l'âge et devient nulle au-delà de 65 ans. Dans la série de Bechgaard (3) portant sur l'observation de 1000 hypertendus, 7 cas d'HTA maligne sont notés. Perera (64) retient une fréquence plus élevée aux alentours de 5 %, pourcentage sans doute trop important en raison d'un recrutement particulier portant sur des malades venant consulter pour des signes d'alarme de leur hypertension, ce qui ne représente qu'une fraction de l'ensemble réel des hypertendus. Ceci explique également les réserves formulées par Gilliez (57) sur le pourcentage de 12,3 % d'HTA maligne rencontrée dans son lot d'hypertendus.

* * * * *

Formes étiopathogéniques	Nombre d'observations	Age moyen	Ages extremes	F	M
Glomérulonéphrites chroniques	13	24	20 - 40	4	9
Pyélonéphrites chroniques	12	25	16 - 45	7	5
HTA essentielles	9	42	29 - 55	-	9
Rénovasculaires	5	49	39 - 60	1	4
Malformations congénitales parenchymateuses ou des voies excrétrices	3	17	14 - 28	3	-
Néphropathies parenchymateuses mal déterminées	10	37	20 - 55	4	6
Nécrose corticale post abortum	1	39	-	1	-
Microangiopathie thrombotique	1	36	-	1	-
Phéochromocytome	1	10	-	-	1
TOTAL	55	33	10 - 60	21	34

TABLERAU 1 - Répartition des observations selon les
groupes étiopathogéniques - âge moyen -
âges extrêmes et sexe.

Kincaid-Smith (1958)			Série personnelle			
Groupes étiopathogéniques	Moyenne d'âge		Nombre de cas	Moyenne d'âge		Nombre de cas
	Hommes	Femmes		Hommes	Femmes	
HTA essentielle	51,3	48,1	52	42	-	9
GNC	29,4	35,6	24	28	24,5	13
PNC	48,2	38,6	32	31,6	24,5	12
RV	58,5	-	4	48	52 (1 obs.)	5

GNC : glomérulonéphrite chronique - PNC : pyélonéphrite chronique -
RV : rénovasculaire -

TABLÉAU 2 - Ages moyens de l'HTA maligne dans divers groupes
étiopathogéniques ; comparaison avec l'étude de
Kincaid-Smith (1958).

IV - DUREE D'UNE HTA PRECEDANT LA PHASE MALIGNE

Notre étude s'est attachée à préciser la durée de l'évolution d'une HTA avant la survenue de la phase maligne. On se heurte là à de nombreuses difficultés d'appréciation et les chiffres avancés ne représentent qu'un ordre de grandeur approximatif ; en effet il est parfois impossible de préciser la date d'apparition d'une HTA, celle-ci étant souvent découverte fortuitement sans que l'on puisse préciser depuis combien de temps elle évoluait ; dans quelques cas aucun chiffre tensionnel n'est connu jusqu'à la découverte du syndrome d'HTA maligne. Les chiffres suivants ont été trouvés (Tableau n° 3).

La majorité des auteurs ne précisent pas la durée d'évolution de l'HTA avant malignisation selon le type étiopathogénique mais fournissent uniquement des chiffres d'ensemble. Dans l'étude de Kincaid-Smith et coll. (48), ces délais s'établissent entre quelques mois et 10 ans ; parmi les délais les plus courts, on note 3 observations avec une évolution inférieure à 6 mois, 8 observations entre 6 mois et 1 an et 9 observations de 1 an à 2 ans ; dans les délais les plus longs : 3 malades avec une HTA évoluant respectivement depuis 15, 18 et 30 ans. Pour ces auteurs le risque de malignisation d'une HTA diminuerait après un temps d'évolution de 8 ans. Dans les observations documentées de Schottstaedt et Sokolow (77) l'HTA évoluait depuis 5 mois à 27 ans avant l'apparition de la phase maligne. Ce large éventail de temps est confirmé par d'autres auteurs : dans l'étude de Milliez et coll. (57) des antécédents d'HTA sont retrouvés dans 60,7 % de leurs cas avec une durée moyenne d'évolution de 7,7 ans et des extrêmes se répartissant de 1 à 30 ans ; dans le travail de Saphir (75) la durée d'évolution s'établit entre 6 semaines et 12 ans.

Nos données sur ce point en accord avec celles de la littérature autorisent quelques remarques :

C'est dans le groupe des HTA essentielles que l'on trouve les plus longs délais d'évolution de l'HTA avant malignisation, 20 et 22 ans, et ce délai n'a jamais été inférieur à 1 an. Le degré d'élévation des chiffres tensionnels notés antérieurement n'a pas une valeur pronostique, constatation faite également par Perera (64) et Kincaid-Smith (48).

Dans le groupe des HTA rénovasculaires les durées d'évolution de l'HTA avant la phase maligne paraissent dans l'ensemble assez courtes. La moyenne pour nos cinq cas, s'établit à 7 mois avec des extrêmes de 1 semaine à 2 ans. C'est donc dans ce groupe que les délais les plus brefs sont observés comme dans les formes d'HTA maligne répondant à une étiologie précise, telles que celles recueillies par Milliez et Coll. (57)(deux cas de périartérite noueuse, deux cas de phéochromocytome). Les descriptions classiques de l'HTA maligne dite de novo correspondent à ces cas.

Dans le groupe des néphropathies glomérulaires chroniques et des pyélonéphrites chroniques, la durée d'évolution de l'HTA avant malignisation occupe la position intermédiaire entre HTA essentielle et rénovasculaire avec un éventail assez large.

Ces données qui n'ont qu'une valeur statistique ne permettent en aucun cas chez un sujet donné hypertendu de formuler un pronostic sur le risque de malignisation de l'hypertension à aucun moment de l'évolution.

* * * * *

Groupes étiopathogéniques	Temps moyen d'évolution d'une HTA avant malignisation	Temps extrêmes observés dans chaque groupe
Glomérulonéphrites chroniques (13 observations)	2 ans 5 mois	1 mois - 7 ans
Pyélonéphrites chroniques (12 observations)	3 ans 3 mois	1 mois - 15 ans
HTA essentielles (9 observations)	10 ans 6 mois	1 an - 26 ans
Rénovasculaires (5 observations)	7 mois	1 semaine - 2 ans
Néphropathies mal déterminées (8 observations)	3 ans 4 mois	3 mois - 14 ans

TABLÉAU 3 - Temps d'évolution d'une HTA précédant la phase maligne ; temps moyen (dans les 5 principaux groupes) et temps extrêmes observés.

V - LES SIGNES REVELATEURS

Qu'il s'agisse d'une HTA connue ou non, le syndrome HTA maligne s'installe fréquemment avec une extrême brusquerie et l'interrogatoire permet souvent de retrouver la date précise des premières manifestations. Ce fait clinique assez remarquable est noté par plusieurs auteurs. Milliez et coll. (57) retrouvent ce début brusque avec une date très précise dans 43 % de leurs observations et notent également le rôle possible de facteurs déclenchants d'ordre psycho-émotionnel ou d'agression non spécifique. Schottstaedt et Sokolow (77) font la même constatation ; ces derniers auteurs considèrent que les points de repère les plus précis marquant le début de la phase maligne sont représentés par les troubles visuels et l'apparition d'une hématurie ; en l'absence de ces deux symptômes des céphalées d'apparition brutale, surtout si elles s'accompagnent de nausées ou de vomissements, constituent également un repère précis. Il paraît exceptionnel que l'HTA maligne soit de découverte systématique.

Ces faits d'ensemble sont retrouvés dans nos observations où il nous a été presque toujours possible d'établir avec une relative précision le temps séparant le début des signes fonctionnels de la date du diagnostic d'HTA maligne affirmé entre autres critères sur la constatation d'un fond d'oeil au stade III ou IV.

Chez 47 malades la période séparant l'installation des signes fonctionnels et généraux du diagnostic s'établit entre 15 jours et 6 mois ; 17 fois cette durée est inférieure ou égale à 1 mois ; 15 fois elle est comprise entre 1 et 3 mois ; 15 fois elle est supérieure à 3 mois. Dans quelques observations un régime désodé, un traitement hypotenseur en règle mal adapté, ont pu entraîner une cédation passagère des manifestations cliniques. Dans une observation le syndrome d'HTA maligne s'installe au décours d'une intervention chirurgicale chez un hypertendu et insuffisant rénal connu. Chez 8 de nos malades, le syndrome d'HTA maligne s'installe d'une manière aiguë : l'épisode initial amenant la découverte et le diagnostic du syndrome étant dans 3 cas des crises convulsives, dans 4 cas un oedème aigu du poulmon, dans 2 cas un accident vasculaire cérébral avec hémiplégie. Bien que la durée d'évolution de l'HTA et des signes cliniques amenant la découverte du syndrome malin paraisse plus courte dans le groupe des HTA rénovasculaires, des délais très courts peuvent également être observés dans les autres groupes étiopathogéniques, ce qui limite la portée de cette remarque.

Les signes cliniques constatés avec leur fréquence se répartissent de la manière suivante :

Les signes de la série neurosensorielle représentent l'élément dominant :

- la céphalée à une exception près nous est apparue une donnée constante.
- les troubles visuels à des degrés variables sont également presque toujours retrouvés, allant de la simple baisse de l'acuité visuelle jusqu'à la cécité totale rencontrée dans 2 observations, cécité d'ailleurs régressive. L'intensité des troubles visuels est souvent en relation avec l'importance de la céphalée ou le degré des signes psychiques.
- des troubles psychiques peuvent être observés allant de la simple diminution de l'activité intellectuelle presque constamment observée jusqu'à des tableaux plus graves avec état de prostration (2 cas), forte obnubilation (3 cas), voire agitation ou accès délirants (3 cas).
- des crises convulsives généralisées ont été notées dans 5 observations ; elles revêtent souvent une allure récidivante.
- enfin dans 2 observations, une hémiplogie ouvre la scène clinique, dans ces 2 cas l'évolution en a été régressive.

Cette séméiologie neurosensorielle s'exprimant à des degrés divers paraît constante dans l'HTA maligne et les faits recueillis dans nos observations ne font que confirmer les données d'autres études. Ainsi la céphalée est pour Milliez et coll. (57) un signe retrouvé dans 83,3 % des cas ; Kincaid-Smith et coll. (48) font la même constatation en soulignant sa sévérité à la phase maligne ; Schottstaedt et Sokolow (77) la retrouvent au premier plan dans 46 de leurs observations et la constatent au total dans 88 % de leurs cas. La physiopathologie de la céphalée de l'HTA a donné lieu à de nombreuses études et interprétations, parmi celles-ci on peut noter celles de Milliez (58), de Mick (62) et de Derouesné (17). Il semble qu'il faille distinguer trois ordres de faits :

- 1°) - la céphalée banale de l'hypertendu dont les caractères sont bien connus ; celle-ci accompagne fréquemment la phase maligne mais elle devient alors plus sévère tout en gardant son caractère habituel de survenue ou de recrudescence matinale.
- 2°) - la céphalée accompagnant un accident vasculaire cérébral qui survient volontiers à l'acmé d'un paroxysme céphalalgique.

3°) - la céphalée de l'œdème méningo-encéphalique, classique forme pseudo-tumorale, apanage de l'HTA maligne avec fond d'oeil au stade IV. Le terme d'encéphalopathie devant être réservé selon Derouesné (17) aux céphalées accompagnant les HTA sévères et associant à des troubles de la conscience des crises convulsives avec peu ou pas de signes déficitaires. Dans les limites de cette définition, la fréquence de l'encéphalopathie hypertensive paraît assez faible au cours de l'HTA maligne ; nous ne l'avons rencontrée avec certitude que dans 5 observations (4 cas avec fond d'oeil au stade IV et 1 cas hospitalisé quelques mois après l'épisode convulsif sans données concernant le fond d'oeil).

Un certain nombre d'inconnus demeurent sur le mécanisme de l'encéphalopathie hypertensive. Les brusques poussées tensionnelles pourraient avoir un rôle plus important que l'élévation en valeur absolue du niveau tensionnel (17). Le tableau réalisé est toujours grave et comporte une céphalée vive permanente diurne et nocturne, de siège frontal ou occipital, augmentée par tous les efforts et accompagnée en règle de vomissements. Les troubles psychiques sont constants à des degrés variables allant de la simple baisse de la vigilance jusqu'au tableau plus grave avec troubles du comportement. Les crises convulsives généralisées se répètent sans signe neurologique en foyer habituellement. On peut cependant observer une hémianopsie, une diplopie, une amaurose avec conservation des réflexes photomoteurs ; rarement la cécité est complète. L'électroencéphalogramme est altéré de façon diffuse avec ondes lentes à prédominance postérieure sans signe en foyer.

L'étude du liquide céphalo-rachidien dans l'HTA maligne n'est pas sans danger. La soustraction de liquide céphalo-rachidien peut entraîner un engagement des amygdales cérébelleuses qu'une raideur franche de la nuque doit faire soupçonner avant la ponction lombaire (62) ; il est alors préférable de différer de quelques heures ce geste après traitement déplétif (62, 17) et de faire ensuite la ponction lombaire avec prudence sur un malade couché, en ne soustrayant que quelques cm³ de liquide. La pression du liquide céphalo-rachidien est habituellement augmentée ; Schottstaedt et Sokolow (77) notent le fait dans 62,5 % de leurs cas explorés avec un niveau maximum atteignant 500 mm d'eau ; Kincaid-Smith et coll. (48) trouvent dans leurs cas explorés une moyenne de 205 mm d'eau avec des extrêmes allant de 70 à 380 mm d'eau. En présence de convulsions, la pression du liquide céphalo-rachidien est habituellement augmentée mais non constamment : chez 14 de leurs patients présentant des convulsions, Schottstaedt et Sokolow (77)

trouvent un liquide hypertendu dans 10 cas et une pression dans les limites de la normale dans 4 cas. Selon ces auteurs l'élévation de l'albuminorachie paraît plus constante que l'élévation de la pression du liquide céphalo-rachidien ; des chiffres supérieurs à 60 mg pour 100 ml sont retrouvés dans 69 % de leurs cas explorés. Dans 10 de leurs cas, l'albuminorachie est élevée tandis que la pression du liquide céphalo-rachidien est normale à l'inverse dans 3 cas, l'albuminorachie est normale alors que la pression est augmentée. Enfin, remarque importante, ces auteurs n'observent pas de convulsions chez leurs malades ayant à la fois une pression du liquide céphalo-rachidien et une albuminorachie normales. Dans une de nos observations où le liquide céphalo-rachidien a été étudié, la pression était dans les limites de la normale (70 mm d'eau) alors que l'albuminorachie était augmentée (0,80 g/l). Schottstaedt et Sokolow (77) cherchant à apprécier l'action thérapeutique de la soustraction du liquide céphalo-rachidien notent dans 66 % des cas l'absence de modifications de la symptomatologie, une amélioration dans seulement 22 % des cas, enfin une aggravation des signes dans 12 % des cas (6 observations) avec céphalées sévères, cécité secondaire et coma dans 4 cas dont l'un apparut 2 heures après une ponction lombaire réduisant la pression de 270 à 80 mm d'eau ; la mort est survenue dans un cas par engorgement de l'amygdale cérébelleuse droite avec hémorragie. De plus, ces auteurs notent que souvent la répétition des ponctions lombaires est impuissante à faire baisser le niveau de pression. Ainsi l'indication de la ponction lombaire au cours du syndrome d'HTA maligne doit être soigneusement pesée.

De nombreuses inconnues demeurent dans la physiopathologie de l'encéphalopathie hypertensive : l'oedème cérébro-méningé pourrait être la conséquence d'une agression directe de la paroi artérielle fragilisée par le régime de haute pression qui règne dans sa lumière (17). A côté de l'encéphalopathie hypertensive dont la fréquence paraît relativement peu importante, il semble selon Nick (62) que l'on puisse individualiser une céphalée hypertensive à laquelle s'associent des vertiges, des signes déficitaires discrets comme une asymétrie des réflexes, des anomalies plus ou moins focalisées de l'électroencéphalogramme et qui entre plutôt dans le cadre d'une athérosclérose cérébrale sans doute favorisée par l'HTA ; ces signes témoigneraient plutôt d'une insuffisance circulatoire cérébrale que d'une véritable encéphalopathie hypertensive.

D'autres manifestations pathologiques peuvent être observées.

- les troubles digestifs sont très fréquents et sont notés dans presque la moitié de nos observations (23 cas). Il s'agit de nausées et/ou de vomissements

pouvant revêtir une remarquable intensité aboutissent à une intolérance alimentaire et liquidienne absolue. Des douleurs abdominales ou lombaires sont rarement notées et paraissent être sous la dépendance d'étiologie particulière (infection urinaire, pathologie vasculaire rénale). Les troubles digestifs joints aux céphalées et aux troubles visuels peuvent en imposer parfois pour une tumeur cérébrale et conduire le malade en neurochirurgie comme dans deux de nos observations (un enfant de 10 ans atteint d'un phéochromocytome et un homme de 29 ans ayant une HTA essentielle). Une polydypsie est également souvent observée.

- les troubles urinaires sont sous la dépendance de l'affection rénale sous-jacente, pyélonéphrite chronique notamment mais dépendent aussi du degré de l'insuffisance rénale. La polyurie diurne et surtout nocturne est un signe fréquent sans qu'il nous ait été possible de la chiffrer avec exactitude. Une hématurie macroscopique a été notée dans 8 observations.

- d'autres signes comme des épistaxis, des échymoses spontanées ou des hémorragies (5 observations) peuvent être observés souvent en relation avec une grave insuffisance rénale et des désordres hématologiques.

- Parmi les signes généraux, outre l'asthénie classique et presque constamment rencontrée, l'amaigrissement constitue à notre avis un signe fréquent et assez parallèle à la gravité de l'HTA maligne. Dans 13 observations où nous possédions des poids de référence avant l'installation du syndrome malin, l'amaigrissement est très net en moyenne entre 5 à 10 kilos avec des extrêmes allant de 5 à 16 kilos. Cet amaigrissement débute avec l'apparition des autres signes fonctionnels de l'HTA maligne et il est remarquable par sa rapide progression en 2 à 3 mois. Le rôle joué par les troubles digestifs dans la survenue de cet amaigrissement est sans doute important mais peut-être pas exclusif. La fréquence de l'amaigrissement est déjà notée par Kincaid-Smith et coll. (48) qui sur 135 observations documentées l'observent dans 86 cas ; dans 39 cas le poids reste inchangé et plus rarement un gain de poids est noté (14 observations) parmi lesquelles existait une insuffisance cardiaque dans 9 cas) ; Milliez et coll. (57) observent un amaigrissement allant de 10 à 20 kilos dans 22,7 % de leurs observations.

VI - LES CHIFFRES DE LA TENSION ARTERIELLE

Le degré d'élévation des chiffres de la tension artérielle ne permet pas à lui seul de définir une HTA maligne, il ne constitue qu'un des éléments caractérisant le syndrome. Dans le lot des malades étudiés, il a été parfois difficile d'apprécier le degré réel d'élévation maxima de la pression en raison de thérapeutiques déplétives et/ou hypotensives déjà appliquées avant l'hospitalisation. Nous avons retenu et nous analysons ici les chiffres de tension artérielle recueillis au premier jour de l'hospitalisation ou les chiffres dignes de foi notés avant l'hospitalisation alors que le diagnostic d'HTA maligne était assuré. Nos chiffres sont en accord avec les données classiques. Il convient de rappeler ici que le niveau moyen de pression artérielle dans l'HTA maligne n'est que modérément supérieur à ce qu'il est dans l'HTA non maligne (48) et que les chiffres des deux groupes se chevauchent assez largement. On peut observer d'importantes variations chez un même malade au cours de l'évolution spontanée d'une HTA maligne. Il est par ailleurs possible d'observer au cours de l'évolution de toute HTA non malignisée des chiffres tensionnels très élevés sans que pour autant les autres éléments caractérisant la phase maligne n'apparaissent à court ou à long terme. La prévision de la survenue de la phase maligne ne peut être faite sur les seules données de la tension artérielle (64, 48). Ces constatations ont un grand intérêt physiopathologique et indiquent clairement que l'élévation tensionnelle ne représente qu'un des facteurs du déclenchement de la phase maligne.

Le tableau n° 4 présente les chiffres tensionnels notés dans notre série en les comparant à ceux de 3 grandes séries de la littérature. Le degré d'élévation de la tension minima constitue, on le voit, une base assez solide pour caractériser le syndrome ; dans 43 de nos observations, la minima est supérieure ou égale à 140 mm Hg et il est rare d'observer des chiffres inférieurs. Dans leurs observations Ellis et Page (tiré de Schottstaedt et Sokolow - 77) donnent comme limite inférieure d'observation 130 mm Hg, Schottstaedt et Sokolow (77) 120 mm Hg. La moyenne des chiffres de tension artérielle chez nos malades ayant eu des crises convulsives ou des troubles psychiques particulièrement importants s'établit à un niveau sensiblement plus élevé : 265/169 mm Hg (10 cas). Par contre, nous n'avons pas noté de différence significative entre les niveaux tensionnels des divers groupes étiopathogéniques.

	Moyenne		Ecart s extrêmes	
	Maxima	Minima	Maxima	Minima
Keith * Wagener et Kernohan 1928			220 - 280	120 - 190
Schottstaedt 1953	248	150	300 - 160	180 - 110
Milliez 1960	232	150	345 - 190	220 - 100
Série personnelle 1971	243	151	300 - 140	200 - 80
Série personnelle 10 observat. Tr. psy. graves crises convul.)	265	169	300 - 230	190 - 150

* tiré de Schottstaedt et Sokolow (77)

TABLEAU 4 - HTA maligne
Chiffres de la TA

VII - LE FOND D'OEIL

Les remarques formulées à propos du recueil des premiers chiffres de tension artérielle valent également pour l'examen du fond d'oeil. La presque totalité des examens du fond d'oeil a été effectuée au début de l'hospitalisation alors que le syndrome d'HTA maligne évoluait depuis un temps variable avec souvent un traitement déjà en cours. Ainsi dans nos 55 observations, relève-t-on 35 rétinopathies de stade IV et 14 de stade III, deux fois le fond d'oeil est difficilement classable entre les stades III et IV ; dans trois observations les données du fond d'oeil initial n'ont pu être établies avec certitude, enfin dans une observation le fond d'oeil était revenu au stade II à l'entrée du malade dans le service.

La rétinopathie hypertensive qui associe hémorragies et/ou exsudats ainsi que des lésions artériolaires apparaît constante dans l'HTA maligne. Les hémorragies et les exsudats sont habituellement associés ; cependant dans 8 de nos observations seuls des exsudats abondants, associés à un oedème papillo-rétinien sont notés, sans hémorragie. Dans 6 observations l'oedème est d'une remarquable intensité atteignant papille et rétine, noyant par endroits les artérioles sans qu'il y ait de corrélation entre ces lésions et l'intensité des troubles psychiques ou l'existence de crises convulsives. Dans 7 observations on note des aspects exsudatifs en étoile entourant la macula. Dans 4 observations l'artériolopathie est très intense et s'accompagne de phénomènes de thrombose ou d'aspect d'engainement artériel. Chaque fois que la tension de l'artère centrale de la rétine a été mesurée, la pression était très élevée comprise entre 70 et 100 mm Hg, et 2 fois elle est notée supérieure à 100 (2 fond d'oeil au stade III).

Ces faits recueillis par l'examen du fond d'oeil confirment les données classiques (45). L'examen ophtalmologique demeure fondamental dans l'HTA maligne et permet d'apprécier la sévérité du tableau réalisé. La signification pronostique péjorative de la "rétinopathie albuminurique" opposée à la "rétinopathie artérioscléreuse" est reconnue pour la première fois par Foster Moore (cité par Pickering - 68). La classification des lésions du fond d'oeil dans l'HTA, établie en 1939 par Keith, Wagener et Barker (45) a pu être critiquée (69), elle reflète cependant assez bien la gravité de l'HTA et, en pratique la rétinopathie hypertensive

oedémateuse appartient toujours à l'HTA maligne. Pour Pickering (69) cependant ce type de classification ne distingue pas clairement la rétinopathie hypertensive bénigne et maligne ; ainsi la reconnaissance de larges exsudats chez un sujet jeune a une signification clinique totalement différente des exsudats mieux délimités et moins nombreux rencontrés chez les sujets plus âgés et atteints en règle d'une HTA modérée ; ces 2 aspects ne sont pas distingués dans le stade III classique. A l'étape diagnostique du syndrome d'HTA maligne, la constatation d'un oedème papillaire invite à considérer avec soin l'aspect des artérioles ; il est rare qu'un oedème papillaire secondaire à une HTA ne s'accompagne pas d'une angiopathie hypertensive ou d'hémorragies (28) ; cependant quelques exceptions sont rencontrées dans de rares observations de la littérature (48, 77) ; il est alors indispensable d'éliminer toute pathologie tumorale intra-crânienne. L'oedème papillaire peut avoir une prédominance unilatérale (2 de nos observations et Schottstaedt 4 cas - 77). Les exsudats rencontrés au fond d'oeil sont presque toujours nombreux, larges et mal limités ; ils revêtent parfois un aspect ponctué, plus profond et peuvent se disposer radiairement par rapport à la macula (étoile maculaire). Cette image s'observe en cas d'évolution au long cours et constitue la preuve d'un oedème rétinien ancien (28).

L'aspect de l'angiopathie hypertensive semble en bonne corrélation avec les diastoliques de la tension artérielle. Des rétrécissements artériolaires localisés ont une grande signification et traduisent souvent une accentuation ou un début récent de l'HTA (28). Il existe en règle une bonne concordance entre l'intensité des troubles visuels et celle des lésions du fond d'oeil (77). L'aspect du fond d'oeil est également assez parallèle à l'évolution des chiffres tensionnels et au taux de mortalité (28, 45), cependant le pronostic des malades n'ayant que des hémorragies rétinienne sans exsudat pourrait être plus favorable (28). Pour Gifford (28) l'examen ophtalmologique possède une valeur d'orientation étiologique : ainsi un fond d'oeil au stade IV n'est presque jamais rencontré dans l'hyperaldostéronisme primaire, une coarctation de l'aorte ou au cours des HTA accompagnant les atrophies rénales unilatérales ; à l'inverse la constatation d'un fond d'oeil au stade IV oriente plus volontiers vers une pathologie rénovasculaire, un phéochromocytome ainsi qu'une néphropathie glomérulaire chronique. Enfin le développement rapide d'une rétinopathie de stade IV dans les 6 mois suivant l'installation d'une HTA signe en pratique une lésion vasculaire rénale pour cet auteur.

Au total, la valeur pronostique des stades III et IV du fond d'oeil apparaît plus précise que le degré d'élévation de la pression diastolique (28). L'examen du fond d'oeil garde une valeur considérable à l'étape diagnostique de l'HTA maligne. Dans l'évolution des malades traités cet examen permet en outre d'apprécier l'efficacité ou l'échec des thérapeutiques (50). Il est exceptionnel enfin qu'un oedème papillaire régresse sans aucune thérapeutique, bien que cette éventualité ait été signalée (3 observations respectivement de Kincaid-Smith et coll. - 48 - et Schottstaedt et Sokolow - 77).

* * * * *

VIII - LA FONCTION CARDIAQUE

Diverses données cliniques, radiographiques et électrocardiographiques ont été recueillies dans nos observations afin de préciser le degré de l'atteinte cardiaque dans l'HTA maligne. Nous n'avons jamais observé d'insuffisance cardiaque globale et les signes cardiovasculaires, quand ils sont présents sont habituellement ceux d'une insuffisance ventriculaire gauche d'importance variable. L'interprétation correcte des signes fonctionnels est parfois malaisée quand coexistent une anémie, un état général profondément altéré ou une grave insuffisance rénale. La dyspnée d'effort très souvent rencontrée dans nos observations doit être interprétée en fonction de divers paramètres. La dyspnée paroxystique ou la dyspnée de décubitus ont une bien plus grande valeur comme témoin d'une insuffisance ventriculaire gauche ; cette dyspnée est rencontrée d'une manière indiscutable dans 15 de nos observations et revêt les caractères d'un oedème aigu du poulmon dans 7 observations.

Dans ces 15 observations on remarque constamment l'association des signes cliniques francs d'insuffisance ventriculaire gauche (tachycardie, bruit de galop et souvent souffle systolique latéro-sternal gauche), d'un gros coeur avec image de poulmon cardiaque sur les radiographies de face et 9 fois des signes d'épanchement pleural ; les critères électrocardiographiques de surcharge ventriculaire gauche sont retrouvés avec netteté.

Dans les autres cas l'analyse des faits cliniques ne permet pas d'affirmer une insuffisance ventriculaire gauche alors que fréquemment le coeur est augmenté de volume avec discrètes images de poulmon cardiaque à la radiographie et que l'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire gauche. Des signes nets de surcharge ventriculaire gauche et/ou de surcharge auriculaire gauche à l'électrocardiogramme sont rencontrés dans quelques observations en l'absence de tout signe clinique d'insuffisance ventriculaire gauche et avec une silhouette cardiaque et un parenchyme pulmonaire proches de la normale. Dans 3 observations, on ne remarque aucun signe clinique, radiographique ou électrique d'atteinte du ventricule gauche. L'absence de tout signe cardiaque apparaît donc rare au cours de l'HTA maligne. L'électrocardiogramme représente l'examen le plus fidèle dans la détection d'une atteinte ventriculaire gauche avec la réserve que les données qu'il fournit doivent toujours être confrontées à d'éventuels troubles hydro-électrolytiques. On notera

qu'une seule de nos observations comportait des signes cliniques d'insuffisance coronarienne.

Les données de la littérature soulignent l'importance de l'appréciation du degré d'altération de la fonction cardiaque dans l'établissement du pronostic de l'HTA maligne. Dans l'étude de Kincaid-Smith et coll. (48) aucun des malades ayant à l'auscultation un bruit de galop ne survit plus de 2 mois ; fait confirmé par Schottstaedt et Sokolow (77). L'atteinte cardiaque à des degrés divers paraît constante dans l'évolution de l'HTA maligne. La date d'apparition des signes cardiaques par rapport au début des autres signes de l'HTA maligne est variable ; les signes cardiaques peuvent précéder de quelques mois ou quelques années les autres signes dans certaines observations de la littérature, mais en règle ils appartiennent à la phase maligne confirmée.

Dans les observations de Kincaid-Smith et coll. (48) une atteinte cardiaque est retrouvée 73 fois sur 104, l'hypertrophie cardiaque jugée sur la radiographie est rencontrée dans 75 % des observations. Dans 70 % des observations de Schottstaedt et Sokolow (77) comportant un électrocardiogramme, des signes de surcharge ventriculaire gauche sont retrouvés. Des signes d'insuffisance coronarienne représentés par des douleurs angineuses ou un infarctus du myocarde sont rarement notés au cours de l'évolution d'une HTA maligne (Schottstaedt et Sokolow 20/104) (77). L'étude de Kincaid-Smith (48) confirme la rareté de l'atteinte coronarienne qui s'oppose à la relative fréquence de l'ischémie cérébrale (35 cas dont 14 cas avec thrombose artérielle cérébrale).

* * * * *

IX - ETUDE HEMODYNAMIQUE

Les aspects hémodynamiques réalisés dans l'HTA en général sont assez variés (37). Les paramètres étudiés sont la pression artérielle moyenne (P.A.m.) et le débit cardiaque (D.C.) dont on tire par calcul les résistances périphériques totales (R.P.T.) selon la formule :

$$P.A. = R.P.T. \times D.C.$$

On convient habituellement d'exprimer le D.C. par m2 de surface corporelle en l'appelant index cardiaque (I.C.), ce qui fait que les résistances périphériques sont également rapportées au m2 de surface corporelle.

Si la plupart des HTA bénignes comportent un I.C. normal avec une P.A.m. et des R.P.T. plus ou moins élevées, des aspects totalement différents peuvent être réalisés avec P.A.m. et I.C. élevés et R.P.T. normales, voire basses. (HTA labiles, certaines HTA rénovasculaires, certains phéochromocytomes).

Par contre dans l'HTA maligne, quelle qu'en soit la forme étiopathogénique, la formule hémodynamique est très stéréotypée. Elle comporte une élévation importante de la P.A.m., une augmentation considérable des R.P.T. et une diminution de l'index cardiaque.

Dans notre série (tableau n° 5) 10 malades indernes de tout signe d'insuffisance cardiaque, ont été soumis à une investigation hémodynamique. La P.A.m. a été mesurée par voie sanglante utilisant un capteur de pression et un électromanomètre enregistreur Hewlett Packard. Le débit cardiaque a été mesuré par la méthode de la dilution d'un colorant, le vert d'Indocyanine, les résistances périphériques totales ont été calculées selon la formule :

$$\frac{P.A.m. (mm Hg) \times 80}{I.C. (l/mn/m^2)} = R.P.T. \text{ dynes/sec/cm}^{-5}/m^2.$$

On a calculé également l'index systolique (I.S. ml), en divisant l'index cardiaque par la fréquence, et le travail cardiaque (unités arbitraires) en multipliant la P.A.m. par l'I.C.

Pour 10 malades étudiés la P.A.m. est en moyenne à 140 mm Hg avec des extrêmes de 114 et 180, l'index cardiaque est en moyenne de 2,54 l/m/m² avec des extrêmes de 1,62 et 3,10, les R.P.T. sont en moyenne de 4568 avec des extrêmes de 3040 et 6240.

L'index systolique est en moyenne de 34 ml avec des extrêmes de 19 et 44 ml. Le travail cardiaque est en moyenne à 356 unités arbitraires avec des extrêmes de 205 et 558.

Ainsi il apparaît que l'élévation de la pression artérielle dans l'hypertension maligne incombe exclusivement à l'augmentation des résistances périphériques totales. Le débit cardiaque est abaissé dans la totalité de nos cas, ce qui tend à compenser les effets sur la pression de l'augmentation des résistances, mais ceci aux dépens de la circulation dans les viscères qui s'en trouve diminué. Ce fait a été confirmé par des mesures de débits locaux (cérébral, rénal en particulier), constamment trouvés abaissés dans l'HTA maligne.

La diminution constatée du débit cardiaque dans l'HTA maligne est secondaire à l'élévation de la pression diastolique qui met en jeu l'action des baro-récepteurs avec comme résultante une diminution de l'index systolique et parfois de la fréquence cardiaque.

L'augmentation du travail cardiaque constatée dans cette série peut apparaître modeste, mais il faut se rappeler pour l'interpréter que la composante pression est très élevée ici et que celle-ci joue un rôle dominant par rapport à la composante débit dans toutes les "surcharges" qui résultent d'une augmentation du travail du ventricule gauche.

* * * * *

Obs.	Age	SC (m2)	Pm (mm Hg)	IC (l/mn/m2)	F	IS	* RPT	W
BOU.	41	1,57	127	1,62	81	19	6240	205
PAU.	48	1,82	157	2,27	87	26	5560	356
DRE.	44	1,73	114	3,00	68	44	3040	342
BAN.	44	1,68	150	2,43	78	31	4920	364
LEB.	40	1,68	129	2,48	69	36	4160	319
THO.	52	1,33	141	2,89	88	32	3840	398
ALA.	20	1,46	135	2,76	71	39	4000	373
MAS.	16	1,25	180	3,10	70	44	4640	558
AKD.	18	1,50	152	2,95	80	37	4120	448
GAI.	40	1,80	123	1,90	58	33	5160	234
Moyenne	36	1,59	140	2,54	75	34	4568	356

* RPT : dynes/sec/cm⁻⁵/m2

TABLEAU 5 - Aspects hémodynamiques de l'HTA maligne
(10 observations).

X - LA FONCTION RENALE

Le degré d'altération de la fonction rénale au moment où une HTA maligne est reconnue est un élément essentiel pour porter un pronostic et apprécier les possibilités thérapeutiques.

Les principaux paramètres retenus dans nos observations pour l'estimation de la fonction rénale sont l'urée sanguine, la créatinine sanguine, couplée à la clearance de la créatinine quand elle est mesurable, la protéinurie des 24 heures ainsi que la taille des reins, jugée sur une urographie intraveineuse ou des tomographies rénales ; en comparant à d'éventuelles radiographies antérieures pour apprécier la rapidité d'évolution de l'atrophie rénale (tableau n° 6).

La fréquence de l'insuffisance rénale dans notre série s'explique en partie par le recrutement particulier d'un service spécialisé, 4 malades seulement sur les 55 avaient une fonction rénale voisine de la normale.

Dans le groupe des néphropathies glomérulaires chroniques, l'insuffisance rénale jugée sur les paramètres ci-dessus apparaît constante ; la fonction rénale est habituellement gravement atteinte avec dans 13 observations, une clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn. Le degré de l'atrophie rénale apparaît un élément fidèle pour confirmer l'existence d'une atteinte de la fonction rénale organique et irréversible. Dans 10 observations, où la taille et la morphologie des reins peuvent être précisées, on note 8 fois une nette atrophie rénale, accompagnant une insuffisance rénale chronique sévère : dans 2 observations cependant, l'atrophie rénale ne peut être affirmée malgré une fonction rénale très altérée.

Dans le groupe des pyélonéphrites chroniques, 10 fois la fonction rénale est fortement altérée, 2 fois l'atteinte rénale est modérée, avec dans une de ces observations l'absence d'atrophie rénale, et dans l'autre, une atrophie unilatérale avec rein controlatéral de taille normale. C'est dans le groupe des pyélonéphrites chroniques que l'on observe les clearances à la créatinine les plus basses : 8 cas avec clearance inférieure à 10 ml/mn, avec 6 fois une atrophie rénale considérable ne laissant aucun doute sur la déchéance définitive de la fonction rénale.

Dans les 9 observations d'HTA maligne essentielle, la fonction rénale est gravement altérée ; 5 fois avec une atrophie rénale bilatérale ; 3 fois la fonction rénale est modérément altérée sans atrophie rénale radiologiquement visible.

Dans les néphropathies mal déterminées, une insuffisance rénale sévère est observée dans 9 observations avec atrophie rénale dans 5 cas.

Dans les HTA malignes rénovasculaires, la fonction rénale n'est que peu altérée dans 3 observations. C'est évidemment dans ce groupe que l'étude de la morphologie et de la taille des reins offre le plus d'intérêt. A un stade précoce le rein atteint par le processus ischémique est en règle atrophié, alors que le rein controlatéral offre une hypertrophie très caractéristique, comme dans une de nos observations de thrombose de l'artère rénale droite où le rein atrophié mesure 10,5 cm de hauteur alors que le rein gauche, agrandi dans toutes ses dimensions mesure 17,5 cm de hauteur. Dans tous les autres cas, l'asymétrie rénale existe quoique moins caricaturale, et quand la fonction rénale globale n'est que peu touchée, le rein controlatéral est soit normal, soit hypertrophié.

Dans nos 3 observations de malformations congénitales, le degré de l'atrophie rénale apprécié sur l'ensemble des deux reins qui peuvent être asymétriques, est parallèle au degré de l'insuffisance rénale.

Les formes d'HTA maligne oligo-anurique avec urée et créatinine sanguine très élevées et reins nettement atrophiques aux radiographies sont l'expression d'une fonction rénale définitivement détériorée, que les thérapeutiques médicamenteuses n'ont aucune chance d'améliorer. Les formes avec diurèse des 24 heures supérieure ou égale à 1 litre mais avec reins atrophiques ont souvent la même signification, mais des reins de taille proche de la normale avec diurèse conservée et des chiffres d'urée et de créatinine sanguine très élevés peuvent également coexister avec une fonction rénale définitivement détériorée (1 observation). Au total l'insuffisance rénale fonctionnelle partiellement réversible sous traitement apparaît rare dans l'HTA maligne.

Une fonction rénale proche de la normale avec une asymétrie de taille des reins : rein atrophié d'un côté et rein controlatéral normal ou surtout hypertrophié, a de fortes chances d'être une HTA maligne rénovasculaire.

Cette fréquence de l'atteinte de la fonction rénale au cours de l'HTA maligne se retrouve dans les études de la littérature : Milliez et coll.(57) ont dans leur lot de malades un pourcentage d'altération légère de la fonction rénale, supérieur à celui retrouvé dans nos observations (45,8 % d'altération légère jugée sur l'urée sanguine inférieure à 0,50 et une BSP entre 45 et 60 % à 70 mn). Dans l'étude de Kincaid-Smith (48), l'urée sanguine est presque constamment retrouvée élevée à l'établissement du diagnostic d'HTA maligne dans le groupe des glomérulonéphrites chroniques à une exception près ; moins souvent élevée dans le groupe des HTA essentielles (10/43), le groupe des pyélonéphrites chroniques étant intermédiaire. Dans les observations de Schottstaedt et Sokolow (77), la fonction rénale est jugée satisfaisante sur une densité urinaire supérieure à 1020 et une BSP supérieure à 50 % à 2 heures ; l'absence d'altération de la fonction rénale jugée sur ces deux critères est presque exclusivement retrouvée dans le groupe des HTA essentielles. Les altérations de la fonction rénale sont plus constamment retrouvées dans le groupe des glomérulonéphrites chroniques et des pyélonéphrites chroniques à une exception près pour les glomérulonéphrites chroniques. Sur la totalité de leurs 104 observations, Schottstaedt et Sokolow (77) ne trouvent que 37 fonctions rénales jugées satisfaisantes au moment de l'établissement du diagnostic de l'HTA maligne. L'évolution spontanée de ce groupe de patients apparaît plus prolongée (16,3 mois) que l'évolution de la totalité des malades étudiés (8,4 mois) ; ces observations dont l'évolution spontanée a été suivie, démontrent la brutalité de la progression de l'atteinte rénale, le délai séparant la grande insuffisance rénale terminale du début de la maladie étant en règle inférieur à 6 mois (1 mois dans une observation). Tous les auteurs (48, 16, 60) soulignent cette rapidité de la dégradation des fonctions rénales au cours de l'HTA maligne qui demeure dans son ensemble mal expliquée.

L'expérience clinique démontre l'extrême difficulté qu'il y a à prévoir la survenue de l'HTA maligne au cours de l'évolution de toutes les HTA.

La protéinurie apparaît presque constante dans nos cas d'HTA maligne à une exception près (une HTA maligne rénovasculaire). La moyenne des protéinuries des 24 heures, dans le groupe des glomérulonéphrites chroniques est de 3,60 g, dans le groupe des pyélonéphrites chroniques est de 2,64 g, chiffres qui sont sensiblement plus élevés que dans les autres groupes étiopathogéniques :

HTA essentielle : 1,31 g

Néphropathies mal déterminées : 1,33 g

HTA rénovasculaire : 1,68 g

Malformations rénales : 1,23 g

Les données de la littérature sont en accord sur ce point avec les nôtres, la protéinurie est retrouvée dès le premier examen dans 66,6 % des observations de Milliez et coll. (57), puis constamment dans l'évolution du syndrome malin. Elle ne manque que dans 2 observations sur 197 dans l'étude de Kincaid-Smith (48) ; dans celle de Schottstaedt et Sokolow (77), elle manque dans 3 observations sur 104. A titre indicatif, on peut comparer sur le tableau n° 7 les chiffres de protéinurie recueillis dans nos observations à ceux des études de Schottstaedt et Sokolow (77) et de Kincaid-Smith et coll. (48). Les taux d'excrétion ainsi que les variations de la protéinurie sont les plus importants dans le groupe des glomérulonéphrites chroniques. Kincaid-Smith a observé quelques cas de syndrome néphrotique dans l'évolution terminale de certaines HTA malignes, quelle qu'en soit la forme étiopathogénique. Enfin le taux de la protéinurie, sa persistance ou son atténuation au cours de l'évolution possède une certaine valeur pour l'appréciation du pronostic (70).

Nous n'avons pas observé ici de syndrome néphrotique. L'interprétation des chiffres de la protidémie doit tenir compte d'éventuels troubles hydro-électrolytiques et parfois d'une dénutrition importante.

Nos observations, jointes aux faits recueillis dans la littérature, indiquent cependant que dès qu'une insuffisance rénale apparaît au cours de l'évolution d'une HTA non liée à une néphropathie primitive quelle qu'en soit la forme étiopathogénique, on doit craindre la constitution rapide d'un syndrome hypertensif malin. Ces dernières remarques soulignent toute l'importance de la surveillance de la fonction rénale au cours de l'HTA essentielle.

	GNC	PNC	HTA essentielle	NMD	RV	Malfor- mation rénale
Urée sg g/l						
Moyenne	1,57	1,70	2,10	1,68	0,44	0,91
Ecarts	0,35 - 3,60	0,35 - 4,50	0,20 - 4,90	0,45 - 3,70	0,40 - 0,55	0,40 - 1,60
Créatinine sg mg/l						
Moyenne	73,4	85,8	87	58,7	16,2	29,8
Ecarts	19 - 160	12,5 - 198	10 - 204	19 - 107	8 - 30	15,5 - 53
Clearance de la créatinine ml/mn						
Moyenne	14,2	16,2	40	21	53	34,5
Ecarts	2 - 28	1,1 - 60	1,8 - 88	5 - 62	25 - 69	13,5 - 48

GNC : glomérulonéphrite chronique - PNC : pyélonéphrite chronique - NMD : néphropathie mal déterminée - RV : rénovasculaire -

TABEAU 6 - Fonction rénale dans l'HTA maligne

urée sanguine - créatinine sanguine - clearance de la
créatinine.

Auteurs	Nombre de cas	Groupes étiopathogéniques
Kincaid-Smith protéinurie g/24 h Moyenne Ecart extrêmes		
2,4 (0,4 à 12)	17	HTA essentielle
4,6 (0,4 à 20,5)	15	Glonérulonéphrite chronique
1,7 (0,8 à 4,5)	8	Pyélonéphrite chronique
Série personnelle Protéinurie g/24 h Moyenne Ecart extrêmes		
1,31 (0 à 3,60)	8	HTA essentielle
3,60 (0,15 à 8,20)	13	Glonérulonéphrite chronique
2,64 (0,40 à 7,50)	12	Pyélonéphrite chronique
1,33 (0,20 à 2,10)	8	Néphropathie mal déterminée
1,68 (0 à 4)	5	Rénovasculaire
1,23 (0 à 1,50)	3	Malformation

TABEAU 7 - HTA maligne
Protéinurie

XI - LES DESEQUILIBRES HYDROELECTROLYTIQUES

ET ACIDO-BASIQUES

Les perturbations hydroélectrolytiques et de l'équilibre acido-basique au cours de l'HTA maligne peuvent relever de causes diverses et il importe de toujours les analyser avec précision. Celles-ci peuvent être la conséquence d'une insuffisance rénale grave, de troubles digestifs sévères avec vomissements ou d'un régime désodé, des thérapeutiques diurétiques enfin. Toutes ces causes peuvent être associées à des degrés divers. Ainsi l'individualisation d'un profil biologique suggérant un hyperaldostéronisme secondaire doit-il tenir compte de ces faits. Ces précautions d'interprétation prises, un syndrome d'hyperaldostéronisme secondaire défini par une natrémie normale ou basse, une hypokaliémie, une alcalose métabolique relative et un rapport sodium/potassium inférieur à 1 dans les urines, a été remarqué avec netteté dans 10 de nos observations (1 pyélonéphrite chronique, 3 HTA rénovasculaires, 4 néphropathies mal déterminées et 2 HTA essentielles). C'est dans le groupe des HTA malignes rénovasculaires où la fonction rénale était peu touchée que les perturbations hydroélectrolytiques et acido-basiques suggèrent le plus nettement l'hypersécrétion d'aldostérone. Dans le tableau n° 8 on peut comparer de ce point de vue l'ensemble des malades aux 5 observations d'HTA maligne rénovasculaire.

Dans l'ensemble des observations, on doit remarquer que les natrémies sont basses, les kaliémies inférieures à 4,5 mEq/l. Les rapports sodium/potassium urinaires sont inférieurs à 1 dans 38 observations. Ce profil biologique évoquant une hypersécrétion d'aldostérone est d'autant plus suggestif que l'insuffisance rénale est plus sévère, comme dans certaines de nos 10 observations (Laragh in 72). Les capacités d'excrétion sodée du rein qui sont relativement conservées dans l'HTA maligne, semblent effacer la prépondérance d'un éventuel facteur cardiaque dans l'apparition de cet hyperaldostéronisme (72). Dans quelques observations, on note une soif vive qui contraste avec l'hypotonie plasmatique ; cette soif serait un bon reflet clinique de l'hyperactivité du système rénine-angiotensine.

On peut observer au cours de l'HTA maligne des pertes sodées d'origine rénale d'une particulière importance (1). Les causes de ces natriurèses fortes accompagnées d'une hyponatrémie sévère sont mal élucidées : les hautes

tensionnelles brusques ainsi que l'excès de production de rénine et d'angiotensine ont pu être incriminés. Dans le groupe des néphropathies mal déterminées une de nos observations illustre ces faits et permet également de discuter le rôle des thérapeutiques : 2 ans après une première poussée d'HTA maligne bien contrôlée médicalement malgré une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine à 15 ml/mn), le traitement hypotenseur est réduit pour diverses raisons ; on observe alors une brusque reprise du syndrome hypertensif malin (TA 25/13,5) accompagnée d'un grand syndrome hyponatrémique (natrémie à 97,5 mEq/l, chlorémie à 30 mEq/l), signes de deshydratation extracellulaire et troubles psychiques graves ; la natriurèse des premières 24 heures de l'hospitalisation est à 55 mEq ; l'azotémie est à 0,70 g/l et la créatinine sanguine à 39 mEq/l. L'évolution sous traitement hypotenseur et apports temporaires de chlorure de sodium par voie intraveineuse est favorable avec retour de la fonction rénale à son état antérieur (clearance de la créatinine à 15 ml/mn). Dans l'apparition de ce syndrome hyponatrémique grave, on peut discuter le rôle de deux facteurs : les diurétiques prescrits au long cours pour le traitement de l'HTA (ceux-ci donnés à faibles doses étaient jusqu'alors bien tolérés avec cependant une tendance à l'hyponatrémie affirmée sur un ionogramme fait quelques semaines avant l'hospitalisation) et la réduction des médicaments hypotenseurs. Ces deux facteurs coïncident en effet non seulement avec la reprise brutale du syndrome hypertensif malin mais également avec la constitution de l'hyponatrémie grave.

Les observations avec forte natriurèse et grave hyponatrémie paraissent rares quand elles accompagnent une HTA maligne non traitée. Les faits rapportés dans nos observations invitent à surveiller attentivement les thérapeutiques hypotensive et diurétique au long cours afin de déceler précocement tout déséquilibre de la balance sodée et une reprise de l'HTA.

* * * * *

Moyennes	55 observations d'H.T.A. maligne	5 observations d'H.T.A. maligne d'étiologie réno- vasculaire
Naémie mEq/l	134	136
Kaliémie mEq/l	3,88	2,94
CO ₂ Total plasmatique mEq/l	20,75	29,3
Rapport Na/K dans les urines	0,86	0,36

TABLEAU 8 - Comparaison des désordres hydroélectrolytiques dans l'ensemble des 55 observations d'hypertension maligne et dans le groupe des HTA rénovasculaires.

XII - LES PERTURBATIONS HEMATOLOGIQUES

L'anémie qui accompagne le syndrome d'HTA maligne semble parallèle au degré de l'insuffisance rénale. Les chiffres de globules rouges les plus bas rencontrés dans nos observations correspondaient toujours à une insuffisance rénale avancée. Il n'y a pas d'anémie en l'absence de signe d'insuffisance rénale, sans que cela soit une règle absolue. Dans les observations de Shottsteadt et Sokolow (77), une anémie sévère ou modérée a été observée dans la moitié de leurs observations au moment où le diagnostic d'HTA maligne a été établi. Les taux d'hémoglobine les plus élevés sont retrouvés dans le groupe des HTA essentielles dans l'étude de Kincaid-Smith et coll. (48).

La vitesse de sédimentation apparaît presque constamment élevée dans les 44 observations où elle a été mesurée. Elle est dans les limites de la normale dans 6 observations dont la fonction rénale n'est que modérément altérée ; dans ces 6 cas, les chiffres des globules rouges oscillent entre 3,6 et 5,4 millions. Dans les 9 observations où la vitesse de sédimentation est supérieure à 100 à la première heure, la fonction rénale est toujours franchement dégradée et les chiffres de globules rouges sont dans l'ensemble plus bas et vont de 1,8 à 4,5. L'étude de la vitesse de sédimentation comparée aux chiffres de la créatinine sanguine paraissent être des indices assez fidèles de la gravité du tableau de l'HTA maligne et du degré de l'insuffisance rénale.

Dans certaines observations d'HTA maligne l'intensité des désordres hématologiques pourrait être sous la dépendance d'un processus hémolytique intravasculaire dont l'origine se situerait au niveau des artérioles rénales principalement. L'association d'une HTA maligne et d'un tableau de microangiopathie hémolytique a été rapportée dans la littérature (12, 51). Deux critères semblent pouvoir définir l'existence d'une microangiopathie hémolytique au cours de l'HTA maligne : l'aspect des artérioles rénales avec la nécrose fibrinoïde et les perturbations hématologiques. Dans 2 de nos observations, l'aspect histologique rénal peut évoquer un processus de microangiopathie thrombotique ; dans ces 2 cas les explorations hématologiques ont été insuffisantes et ne permettent pas d'affirmer formellement un syndrome hémolytique de ce type.

Les critères hématologiques qui permettraient de dénoncer un processus de microangiopathie hémolytique seraient les suivants : constatation d'une anémie de type hémolytique avec réticulose sanguine supérieure à 5 % et érythroblastose médullaire ; le processus de coagulopathie de consommation à l'étape artériolaire étant reflété par une thrombopénie et une augmentation des produits de dégradation du fibrinogène ; enfin, l'aspect des globules rouges fragmentés avec images en cimier de casque et acantocytes est évocateur (7, 8, 9). Tous ces faits ne sont pas d'observation exceptionnelle au cours de l'HTA maligne.

L'importance du dépistage d'une microangiopathie hémolytique au cours de l'HTA maligne tire son intérêt d'une incidence thérapeutique par l'héparine, proposée par certains auteurs (48).

* * * * *

XIII - ANATOMO PATHOLOGIE

Le matériel anatonopathologique recueilli (uniquement rénal) dans nos 55 observations d'HTA maligne se répartit ainsi :

- 11 cas de néphrectomie (5 glomérulonéphrites chroniques, 2 pyélonéphrites chroniques, 2 HTA essentielles et 2 néphropathies mal déterminées).

- 8 cas de néphrectomie (5 HTA rénovasculaires, 2 pyélonéphrites chroniques et 1 néphropathie mal déterminée).

- 4 ponctions biopsies rénales faites durant l'évolution traitée du syndrome hypertensif malin (2 HTA essentielles et 2 néphropathies mal déterminées).

- enfin 2 ponctions biopsies rénales faites quelques mois avant l'apparition du syndrome malin (2 glomérulonéphrites chroniques) et une ponction biopsie rénale 5 ans avant son apparition (glomérulonéphrite chronique).

Quelques remarques préliminaires sont nécessaires avant d'analyser et d'interpréter les résultats fournis par ce matériel. La grande majorité des prélèvements se situe à une période où le syndrome malin a déjà été traité et où les chiffres de la tension artérielle (plus ou moins bien contrôlés) sont à des niveaux inférieurs à ceux constatés initialement. Par ailleurs, l'examen histologique porte dans toutes les observations sur une portion limitée du rein. Cette dernière remarque est importante en particulier dans la recherche des aspects de pyélonéphrite ou d'hypoplasie segmentaire dont on sait qu'ils sont parfois localisés à une partie du parenchyme rénal, pouvant ainsi échapper à l'examen (79).

Outre l'individualisation nosologique de la néphropathie (qui pose des problèmes difficiles voire dans quelques cas insolubles) l'examen histologique s'est principalement attaché à reconnaître les lésions des petites artères rénales dans leur distribution, leur aspect et leur intensité .

Si l'on se réfère à une étude récente remarquable sur l'artériopathie hypertensive , deux aspects lésionnels principaux sont rencontrés au niveau des petites artères rénales au cours de l'HTA maligne (40) . La nécrose fibrinoïde : foyers de nécrose pariétale dans lesquels les noyaux cellulaires sont altérés et

disparaissent , remplacés par des plages d'infiltration fibrinoïde . La "fibrinoïde" a les mêmes caractéristiques tinctoriales que la fibrine (rouge au trichrome de Masson , PAS +) ; elle peut parfois prendre un aspect hémorragique et peut aboutir à la thrombose et à l'exclusion du vaisseau ou à la constitution de micro-anévrysmes par atrophie pariétale (40).

L'endartérite proliférante (aspect plus prononcé de l'épaississement fibro-cellulaire de l'intima rencontré dans l'HTA commune) réalise un aspect cellulaire abondant (fibroblastes) et cellulo-fibreux refoulant l'endothélium et rétrécissant plus ou moins la lumière de l'artériole. Les aspects de périartérite se rencontreraient plus volontiers dans l'HTA maligne expérimentale du rat (40). Les deux aspects lésionnels principaux correspondent aux descriptions anatomo-pathologiques classiques. Il faut noter que dans la classification de Sommers et coll. (79), qui distingue 3 stades principaux dans les lésions artérielles, la "fibrinoïde" ne constitue pour cet auteur que le témoin d'une dégénérescence artériolaire accélérée qu'il rencontre dans les 3 stades de sa classification.

L'ensemble de ces lésions artérielles dans l'HTA maligne touche électivement les artères musculaires de calibre moyen (100 à 500 μ - 40) et particulièrement les artères du rein, de la circulation mésentérique et du cerveau (40).

Dans notre matériel anatomo-pathologique analysé et si l'on excepte les HTA malignes rénovasculaires, l'aspect d'endartérite proliférante a été rencontré dans tous les groupes étiopathogéniques. Cette endartérite atteint d'une manière élective les artéριοles juxtaglomérulaires et interlobulaires épargnant (mais non dans tous les cas) les artères situées plus en amont. L'aspect histologique est parfois uniquement cellulaire (fibroblastes) mais souvent associé à des phénomènes d'hyperélastose ou de fibrose intinales. Les sténoses de la lumière artériolaire sont en règle importante allant jusqu'à l'obstruction totale dans certains territoires (stade III de Sommers). L'intensité de cette endartérite proliférante paraît plus importante sur les artéριοles juxtaglomérulaires ; dans une observation d'HTA maligne essentielle l'endartérite atteint également les artères de plus gros calibre (artères arquées). C'est en effet dans l'HTA maligne essentielle que l'endartérite atteint les plus hauts degrés d'intensité avec souvent obstruction totale des lumières artériolaires. Dans ce groupe étiopathogénique, on rencontre une excellente concordance entre les lésions artériolaires et celles des glomérules dans leur siège et leur intensité. L'atteinte glomérulaire est assez régulièrement distribuée par rapport à celle des artéριοles : en regard des sténoses ou des obstruc-

tions artériolaires les glomérules prennent un aspect ischémique avec rétraction du flocculus et plissements de la capsule de Bowman. Au sein de ces lésions, on rencontre des glomérules d'aspect sensiblement normal (éléments de grande valeur pour le diagnostic différentiel avec les glomérulonéphrites chroniques (34). D'une manière générale, il existe un contraste entre l'intensité des lésions artérielles et l'atteinte relativement plus modérée des glomérules. Les lésions interstitielles sont diffuses avec fibrose et altération tubulaire.

Dans les glomérulonéphrites chroniques l'endartérite proliférante est retrouvée constamment mais apparaît moins intense que dans l'HTA maligne essentielle. Les sténoses qui atteignent les artérioles juxtaglomérulaires et interlobulaires répondent cependant au stade III de Sommers (79). Dans une observation le contraste est assez frappant entre la quasi normalité des artères arquées et l'intensité de l'endartérite en aval. Dans 2 observations on possède des ponctions biopsies rénales respectivement 5 ans et 2 mois avant le développement du syndrome malin ; dans ces 2 cas, il existait une HTA au moment du prélèvement. Les artérioles sont sensiblement normales dans la première observation et dans la seconde il existe déjà une endartérite proliférante fibroblastique avec sténose importante des artérioles juxtaglomérulaires. Dans les glomérulonéphrites chroniques l'atteinte parenchymateuse rénale est souvent considérable avec macroscopiquement des reins petits, bosselés et scléreux à la coupe. L'atteinte glomérulaire est importante avec nombreuses images de pain à cacheter, l'atteinte artérielle apparaît plus éparse.

Dans le groupe des pyélonéphrites chroniques les reins apparaissent macroscopiquement fortement atrophisés dans 3 cas (inférieurs à 55 g). Les lésions parenchymateuses sont considérables et on y retrouve constamment des aspects inflammatoires avec amas de cellules mononuclées, des aspects de fibrose interstitielle sévère et diffuse avec atteinte tubulaire. Les aspects d'endartérite proliférante sont retrouvés constamment sur les artérioles juxtaglomérulaires et interlobulaires et dans 1 cas sur les artères arquées. Les sténoses sont également importantes. L'interprétation des lésions artérielles doit être prudente dans les pyélonéphrites chroniques car des phénomènes inflammatoires sont capables d'induire une hyperplasie cellulaire intinale à leur contact (48).

Dans 5 prélèvements l'examen histologique ne peut établir avec certitude le type de la néphropathie (2 binéphrectomies , une néphrectomie , 2 ponctions biopsies rénales) . Dans ces observations , on rencontre en règle une endartérite proliférante intense mais l'importance et la distribution des lésions parenchymateuses ne permettent pas d'individualiser la néphropathie ; dans une observation l'aspect est celui d'une glomérulonéphrite chronique au stade ultime avec atteinte artériolaire d'un haut degré . Dans 2 observations , on rencontre un matériel fibrinoïde , comblant la lumière des artérioles , envahissant les parois avec peu ou pas de proliférations endothéliales ; les fibres musculaires étant ou atrophiques ou détruites . L'aspect de ces lésions peut faire évoquer dans ces 2 cas une micro-angiopathie thrombotique .

Dans le groupe des HTA malignes rénovasculaires : les deux observations de sténose athéromateuse de l'artère rénale montrent des reins diminués de taille mais macroscopiquement peu altérés. L'atteinte des artérioles interlobulaires apparaît minime mais celle des artérioles juxtaglomérulaires est plus importante avec des aspects d'artériolosclérose diffuse et des images d'ischémie glomérulaire et médulaire. Dans les 2 observations de thrombose de l'artère rénale, les reins ont un aspect d'atrophie diffuse avec zone de rétraction et amincissement important de la corticale. A l'examen histologique, on note un aspect d'artériolosc - sclérose diffuse touchant les artérioles juxtaglomérulaires et interlobulaires mais également les artères de plus gros calibre. La lumière de ces artères est considérablement réduite. Les lésions parenchymateuses sont intenses avec des images de sclérose ou d'ischémie glomérulaire ainsi que des images de différenciation tubulaire diffuse. Dans ces 2 observations l'aspect de l'atteinte artériolaire peut hésiter avec celui d'une authentique endartérite proliférante hypertensive. Dans l'observation d'infarctus rénaux, la cause exacte des infarctus ne peut être établie avec exactitude à l'examen histologique. On remarque une sténose importante d'une grosse branche de l'artère rénale en partie repermeabilisée, avec des images de la paroi pouvant évoquer un processus de dissection localisée. Dans les zones épargnées par l'infarctus le parenchyme est soit sensiblement normal, soit le siège de lésions artériolaires à type de sclérose des parois.

L'ensemble des données recueillies par l'examen histologique dans nos observations d'HTA maligne confirme les données classiques quant à l'aspect de l'endartérite proliférante dont l'intensité doit être soulignée. Il faut

remarquer qu'un aspect de nécrose fibrinoïde artériolaire n'a été rencontré que dans 2 cas. Il est vraisemblable que la rareté de cette nécrose fibrinoïde dans nos observations, est en relation avec des prélèvements tardifs, alors que l'hypertension artérielle est contrôlée ; en effet cette lésion est susceptible de disparaître après contrôle de la tension artérielle (40, 52, 79). Un certain nombre de faits demeure cependant troublant et la place exacte à donner à ce matériel fibrinoïde constaté dans certaines observations d'HTA maligne est imprécise (12, 51). La nécrose fibrinoïde (tout particulièrement artériolaire rénale et glomérulaire) n'apparaît pas comme une lésion spécifique et peut se rencontrer dans divers cadres pathologiques (périartérite noueuse et lupus érythémateux disséminé en particulier). Cet aspect lésionnel pourrait être rangé dans le groupe des angéites nécrosantes dont le déterminisme lésionnel apparaît complexe : rôle d'une hypersensibilité, de phénomènes auto-immunitaires ou d'une HTA (84) ? Certains faits dans le domaine de l'HTA démontrent la vulnérabilité de la paroi artériolaire sous l'action de nombreux facteurs et particulièrement du système rénine-angiotensine, des troubles hydro-électrolytiques, de l'insuffisance rénale et des poussées hypertensives (40). La nécrose artériolaire fibrinoïde pourrait représenter un mode de réaction assez univoque à des agressions artériolaires de causes multiples. Pour Sommers (79), elle n'est que le témoin de lésions artériolaires accélérées.

L'histogénèse des lésions artériolaires dans l'HTA reste discutée et a donné lieu à de nombreuses interprétations : nature passive des lésions et/ou intervention active du muscle lisse ? (40) rôle également possible des phénomènes inflammatoires dans les pyélonéphrites chroniques (dans une de nos observations l'examen histologique montre des infiltrats inflammatoires prédominants dans les espaces périvasculaires).

Les rapports unissant l'artériopathie et l'HTA demeurent mal expliqués de même que les relations unissant l'artériopathie et certains tableaux hématologiques observés dans l'HTA maligne (51). Les lésions artériolaires semblent d'autant plus intenses que la pression diastolique est élevée (79). Cependant, un certain nombre de malades décédés de causes extra-rénales au cours de l'évolution spontanée de l'hypertension artérielle maligne, révèlent à l'examen anatomopathologique des lésions artériolaires rénales minimes voire absentes (48). Ces faits se retrouvent dans certains examens histologiques rénaux au cours de l'HTA commune (79). L'aspect normal d'un examen histologique n'exclut cependant pas des modifications fonctionnelles pathologiques que cet examen peut parfaitement laisser échapper (14).

Ainsi que le souligne Hatt (40) dans sa revue générale sur l'artériopathie : "la place des lésions artérielles dans la maladie hypertensive a été et est encore l'objet d'opinions contradictoires ; ... l'histogénèse des lésions artérielles ne peut être formulée en termes simples... et les rapports existants entre l'hypertension artérielle et les lésions artérielles sont complexes et mal connus".

* * * * *

XIV - ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les éléments invoqués dans la physiopathologie de l'HTA ainsi que dans celle de son syndrome malin sont nombreux et ne permettent pas actuellement de formuler une théorie claire de l'HTA. Certains faits sont cependant démontrés et bien admis. Dans le domaine de l'HTA maligne, trois sortes d'éléments paraissent constituer une base solide pour la compréhension physiopathologique de ce syndrome : les données hémodynamiques, le système rénine-angiotensine-aldostérone et les lésions artériolaires observées. Au sein de toutes ces perturbations physiologiques, la place du rein paraît considérable.

1°) Apport de l'hémodynamique

Le syndrome hémodynamique de l'HTA maligne comporte une élévation marquée de la pression artérielle moyenne, surtout en relation avec l'augmentation de la pression diastolique, des résistances périphériques totales considérables et un débit cardiaque abaissé avec parfois ralentissement de la fréquence cardiaque et surtout une diminution de l'index systolique (37). L'ensemble de ces modifications hémodynamiques dont l'origine reste mal déterminée retentit sur la circulation de toutes les grandes fonctions de l'organisme. A l'étage rénal, le syndrome hémodynamique en l'absence d'insuffisance rénale se traduit par une diminution du flux sanguin rénal avec augmentation des résistances artériolaires, une filtration glomérulaire pratiquement normale et une augmentation de la fraction de filtration ; le flux sanguin médullaire serait relativement augmenté (30, 54, 82). Ces altérations hémodynamiques rénales contribuent pour une grande part aux troubles du métabolisme hydrosodé constatés chez l'hypertendu et particulièrement dans ceux s'accompagnant de fuites sodées urinaires excessives observés dans quelques cas d'HTA maligne (1) (1 observation personnelle). Les modifications circulatoires rénales paraissent capables à un certain niveau de perturbation, variable selon des cas, de mettre en jeu d'autres mécanismes presseurs d'origine rénale (rénine), entretenant et accentuant les lésions artériolaires (14).

Les HTA rénovasculaires sont d'un grand intérêt physiopathologique : elles confirment la place importante dévolue au rein et particulièrement aux troubles de son hémodynamique. Deux types de lésions doivent être distingués dans la pathologie artérielle rénale : les obstructions de l'artère rénale (ou de ses

branches proximales et les obstructions de l'arbre artériolaire intra-rénal (ces dernières ne témoignent que de la participation du rein à la vasoconstriction artériolaire générale observée dans l'HTA). Cette distinction est fondamentale sur le plan physiopathologique. L'HTA rénovasculaire est définie comme une HTA directement en relation avec une maladie occlusive ou sténotique de l'arbre artériel rénal proximal (23,72). Les faits qui conduisent à impliquer la responsabilité principale et parfois exclusive des lésions obstructives de l'artère rénale sont nombreux, de valeur inégale, et ont fait l'objet de nombreuses mises au point (7 2, 6, 31, 35) .

Certains traits pathologiques sont bien établis : l'ischémie rénale apparaît dès que la lumière de l'artère rénale est diminuée de plus de 50 % entraînant des modifications caractéristiques de la fonction rénale avec réabsorption accrue d'eau et de sel et augmentation de la concentration des substances filtrées non réabsorbées . On observe également un excès de sécrétion de la rénine avec augmentation de l'activité rénine plasmatique dans la veine du rein ischémié (6). Cette hypersécrétion de rénine entraînant par l'hyperangiotensinémie induite un tableau d'hyperaldostéronisme secondaire particulièrement intense dans les formes comportant une HTA maligne . Ces faits comportent des applications cliniques : la curabilité d'une HTA rénovasculaire par un acte chirurgical peut être présumée en préopératoire par l'étude hémodynamique rénale séparée , associée à la mesure de l'activité rénine séparée du sang veineux rénal .

D'autres constatations hémodynamiques sont intéressantes : quel que soit le stade de gravité d'une HTA, les résistances systémiques totales sont susceptibles d'être réduites d'une manière importante et rapide (Diazoxide et binéphrectomie dans l'HTA maligne). Ces constatations confirment certaines études anatomo-pathologiques montrant la disparition des lésions nécrotiques artériolaires rénales après contrôle de la tension artérielle (72, 40). Ces faits hémodynamiques et de l'anatomo-pathologie démontrent l'importance des facteurs fonctionnels dans l'augmentation des résistances périphériques , facteurs fonctionnels sous la dépendance de l'activité sympathique , des facteurs vaso-actifs humoraux et des réactions myogéniques de Bayliss . L'hypertrophie pariétale artériolaire avec augmentation du rapport paroi sur lumière joue également un rôle dans l'augmentation des résistances périphériques totales . La grande plasticité du système artériolaire même à un stade avancé de lésions anatomiques, paraît ainsi importante à considérer.

2°) Le système rénine-angiotensine-aldostérone

Ce système constitue le deuxième élément remarquable au cours de l'HTA maligne quelle qu'en soit sa forme étiopathogénique. L'hypersécrétion de rénine et d'angiotensine avec hypersécrétion secondaire de l'aldostérone est presque constamment rencontrée dans l'HTA maligne (72, 51, 10, 11). L'hyperréactivité de ce système entraîne d'une manière presque constante des déséquilibres hydroélectrolytiques dont les conséquences dans le déclenchement et l'entretien du syndrome hypertensif malin paraissent certaines. Ce système paraît impliqué dans l'entretien et l'aggravation des lésions artériolaires précipitant en particulier la déchéance de la fonction rénale. Les troubles de la perméabilité de l'endothélium artériolaire vis-à-vis du sodium et des substances plasmatiques paraissent démontrés au cours de l'HTA maligne et être sous la dépendance directe du système rénine-angiotensine-aldostérone (44, 51, 6). L'hyperaldostéronisme secondaire de l'HTA maligne s'oppose par de nombreux caractères à l'hyperaldostéronisme primaire du syndrome de Conn (32). Dans ce syndrome on observe une dépression de la sécrétion de la rénine ainsi que dans la formation de l'angiotensine en relation avec l'hypersécrétion primitive de l'aldostérone. La faible activité du système rénine-angiotensine observée au cours du syndrome de Conn pourrait expliquer l'absence d'altérations de la fonction rénale, ceci malgré des chiffres de tension artérielle souvent très élevés. Ces faits militent en faveur de l'action du système rénine-angiotensine sur l'artériole, en tout cas ils démontrent que l'élévation tensionnelle n'est pas suffisante à elle seule pour entraîner des lésions artériolaires rénales rapides et importantes.

3°) Les lésions artériolaires

Les lésions artériolaires observées au cours de l'HTA ainsi que dans sa forme maligne posent de nombreux problèmes imparfaitement résolus. Quatre ordres de faits peuvent être distingués dans la pathologie artériolaire au cours de l'HTA.

a) l'histogénèse de l'artériopathie

Deux hypothèses principales sont formulées pour l'expliquer (Hatt 1967 - 40). La première ne voit dans les lésions artériolaires que leur nature passive en relation avec l'HTA et les troubles de la perméabilité. La deuxième hypothèse donne à l'activité cellulaire perturbée de la paroi artériolaire le rôle primitif dans la constitution des lésions. L'intrication de ces

deux mécanismes serait vraisemblable sans qu'il soit possible de déterminer lequel des deux est primitif (40).

b) les relations qui unissent l'HTA et l'artériopathie sont également mal éclaircies. L'artériopathie est-elle la cause ou l'effet de l'HTA ? (40, 34). Un certain nombre de facteurs paraît cependant capable d'aggraver l'artériopathie : poussées hypertensives, insuffisance rénale, phénomènes inflammatoires alentours de l'artériole comme dans les pyélonéphrites chroniques, système rénine-angiotensine et troubles électrolytiques.

c) le rôle de l'artériopathie dans certains tableaux d'anémie hémolytique.

Des tableaux de microangiopathie thrombotique ont été décrits dans l'HTA maligne (12, 9, 51, 48). A l'anémie hémolytique accompagnée de fragmentations globulaires s'associe une coagulopathie de consommation. L'examen histologique rénal révèle des lésions artériolaires nécrotiques (néfroses fibrinoïdes). Dans l'HTA maligne, le fait initial serait l'élévation tensionnelle provoquant les lésions artériolaires (à l'étage rénal principalement) lesquelles induiraient secondairement les anomalies des globules rouges. Dès lors un processus de coagulation intravasculaire pourrait s'enclencher par hémolyse des globules rouges (9). Ce schéma physiopathologique n'est qu'une hypothèse. Le groupe des maladies avec angéite nécrosante recoupe des faits pathologiques variés qui ne permettent pas actuellement d'éclaircir la genèse de la nécrose fibrinoïde d'une part et les tableaux d'anémie hémolytique qui y sont parfois associés d'autre part.

d) rôle de l'artériopathie dans l'insuffisance rénale.

A un stade avancé de l'HTA maligne, et quel que soit le substrat rénal préexistant au développement du syndrome, les lésions artériolaires constatées à l'examen anatomopathologique paraissent tenir directement sous leur dépendance celles du parenchyme rénal. Ce fait est particulièrement net au cours de l'HTA maligne essentielle (34). Il paraît difficile d'estimer le degré des altérations artériolaires au-delà desquelles la déchéance rénale définitive apparaît.

* * * * *

XV - ASPECTS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS

Nos 55 cas d'HTA maligne ont été recueillis entre Janvier 1965 et Septembre 1970. La période d'observation est peu différente de 6 années et se termine en Juin 1971. A cette date 32 malades sont vivants (58 %), 21 sont décédés (38 %) et 2 n'ont pas été suivis (environ 4 %). Un certain nombre de malades, avant l'hospitalisation, ont reçu un traitement hypotenseur dont les modalités ne peuvent souvent être appréciées avec exactitude. Pour cette raison, la date de la première hospitalisation a été choisie comme point de repère pour mesurer le temps d'évolution sous traitement contrôlé. Si l'on considère la brièveté d'installation du syndrome hypertensif malin conduisant en règle rapidement à l'hospitalisation, on remarque que la date de cette première hospitalisation est assez proche de celle du début du syndrome malin (elle n'en diffère que de quelques mois au maximum). Le délai d'observation, qui est différent pour chacun des 55 malades, apparaît sur le tableau n° 9.

Notre pourcentage de survie souligne l'amélioration considérable du pronostic de la maladie par les thérapeutiques modernes (72, 4, 42, 41, 15, 38, 20, 53, 87, 78, 65, 66, 59, 67, 73, 61, 71). Les chiffres donnés par l'étude de Kincaid-Smith (48) sur l'évolution spontanée de l'HTA maligne illustre cette amélioration : 55 % des malades observés sont morts dans un délai inférieur à 2 mois, 90 % dans un délai inférieur à 1 an ; l'ordre de grandeur de ces pourcentages étant confirmés dans d'autres études (77, 57, 45).

L'amélioration du pronostic de l'HTA maligne tient à 3 ordres de faits.

En premier lieu il faut remarquer les progrès considérables réalisés dans le traitement médical : depuis 1950, date d'apparition des ganglioplégiques, des hypotenseurs puissants ainsi que de nouveaux diurétiques ont été introduits dans le traitement de l'HTA. La meilleure connaissance des problèmes métaboliques au cours de l'HTA maligne ainsi que la pluralité des modes d'action de ces divers médicaments, que l'on peut associer entre eux, ont abouti à un traitement plus efficace.

En second lieu les progrès dans les moyens d'investigations permettent de mieux dépister les formes d'HTA maligne accessibles à un acte chirurgical

(principalement dans l'HTA maligne rénovasculaire).

Enfin dans une maladie où l'insuffisance rénale commande souvent le pronostic vital, les techniques d'épuration extra-rénale ainsi que la greffe rénale en ont complètement modifié l'allure évolutive. Le nombre important des hémodialysés et greffés dans notre étude confirme ce dernier point (31 %). L'hémodialyse a cependant fait surgir de nouveaux problèmes thérapeutiques : la persistance ou l'aggravation de l'HTA maligne observée au cours des dialyses itératives conduisant dans certains cas à la binéphrectomie.

L'ensemble de ces acquisitions permet actuellement un traitement actif dans toutes les formes étiopathogéniques de l'HTA maligne. Il convient cependant de remarquer que dans celles qui s'accompagnent d'une déchéance rénale définitive, les possibilités thérapeutiques sont liées pour une grande part aux capacités d'accueil des centres d'hémodialyse. Ces malades devraient en principe pouvoir y être tous admis, ce qui n'est pas encore le cas.

Dans le lot de nos malades vivants (32 cas) on dénombre :

- 11 malades n'ayant reçu qu'un traitement médical ; les délais d'observation allant de 9 mois à 3 ans et 8 mois.
- 4 malades traités chirurgicalement, dont 3 HTA malignes rénovasculaires et un phéochromocytome qui ont des temps de recul depuis l'intervention chirurgicale compris entre 10 mois et 2 ans et demi.
- 17 hémodialysés chroniques ou greffés. Parmi ceux-ci 9 ont été initialement traités médicalement durant une période de temps allant de 3 mois à 2 ans, les autres pris en épuration extra-rénale dès la première hospitalisation. La durée d'observation de ces 17 hémodialysés ou greffés va de quelques mois à 6 années (tableau 10).

Ces données illustrent l'éventail des traitements actuellement applicables à l'HTA maligne. Le bilan des résultats thérapeutiques, à la fin de la période d'observation de nos 55 cas d'HTA maligne, permet d'analyser les problèmes posés par chacun de ces traitements et de juger de leurs résultats.

A) Le traitement médical de l'HTA maligne.

Les résultats d'un traitement purement médical peuvent être analysés dans 37 observations. Les principaux médicaments utilisés sont l' α méthyl dopa

l'hydralazine, les dérivés de la guanéthidine et les diurétiques ; ces médicaments sont rarement donnés isolément mais en association et à des posologies variables pour chacun d'entre eux. Dans les cas où les troubles digestifs interdisent la prise des médicaments par voie orale ou dans les cas où les chiffres tensionnels sont menaçants, la voie parentérale est utilisée : hydralazine par voie intra-musculaire, diazoxide par voie intra-veineuse et diurétiques (furosénide et acide éthacrinique) par voie intra-veineuse. Un contrôle strict des apports liquidiens, alimentaires et sodés est toujours associé.

La phase thérapeutique initiale est souvent critique (74) et nécessite une surveillance rigoureuse : prise répétée de la tension artérielle dans les 24 heures, recherche d'une hypotension artérielle orthostatique chaque fois que l'état du malade le permet, contrôle quotidien du poids et des divers paramètres cliniques, dosages biologiques répétés principalement ceux qui explorent l'équilibre hydro-électrolytique et la fonction rénale. La posologie des divers médicaments étant particulièrement surveillée avec adaptation quotidienne.

Dans notre lot de 37 malades traités médicalement, 16 fois ce traitement a échoué et n'a pas évité l'évolution fatale dans des délais brefs, dans 9 cas il a permis une cédation temporaire du syndrome malin avec aggravation secondaire de la fonction rénale nécessitant le recours à l'épuration extra-rénale, dans 11 cas enfin le seul traitement médical a été poursuivi durant toute la période d'observation permettant d'assurer un bon état clinique des malades.

1°) Dans les 16 cas où le seul traitement médicamenteux a été un échec, il existait 14 fois une grave insuffisance rénale au début du traitement avec azotémie comprise entre 1,55 g/l et 4,50 g/l (moyenne 2,60 g/l) ; dans 2 cas cependant l'azotémie était voisine de 0,50 g/l. L'aggravation rapide de la fonction rénale a été alors manifeste dans presque tous les cas. La tension artérielle n'a pu être parfaitement contrôlée : les chiffres de la minima restant dans l'ensemble toujours supérieurs à 10 et ceux de la maxima compris entre 15 et 20.

Ces observations comportant une déchéance rénale avancée démontrent que le traitement médical seul est impuissant à enrayer l'évolution fatale ; Dans les deux cas où la fonction rénale était moins altérée (clearance de la créatinine à 49 et 24 ml/mn) le traitement n'a pas permis de corriger l'HTA. Ces 16 observations représentent 75 % des malades décédés pour l'ensemble du groupe ; la mort survenant toujours avant un an d'observation (délai compris entre 1 et 10 mois).

Le temps d'évolution depuis le début du syndrome malin est inférieur à 1 an dans 14 cas et atteint 5 ans dans 2 observations où une rémission temporaire du syndrome malin avait été obtenue par un traitement précédant la première hospitalisation dans le service.

2°) Dans les 21 cas restant, l'action du traitement médical peut être mieux analysé au cours de la première hospitalisation et à distance de celle-ci.

a) deux éléments sont importants à considérer dans l'évolution traitée du syndrome malin au cours de la première hospitalisation : l'action sur les chiffres de la tension artérielle et le devenir de la fonction rénale.

L'ensemble de ces 21 observation comporte au début du traitement une fonction rénale sévèrement touchée dans 16 cas (clearance de la créatinine comprise entre 6,5 et 49 ml/mn) et modérément atteinte dans 5 cas (clearance de la créatinine entre 50 et 88 ml/mn et une urée sanguine à 0,35 g/l). La période d'observation intensive a été relativement courte en moyenne de 2 à 3 semaines et correspond à la durée de la première hospitalisation.

L'action du traitement sur les chiffres de la tension artérielle est variable. Un effet favorable a été enregistré dans 4 observations (minima inférieure à 9 et maxima inférieure ou égale à 14) ; un effet moyen dans 9 observations (minima supérieure à 9 et inférieure ou égale à 10, maxima ou égale à 16), enfin un effet médiocre ou nul a été noté dans 8 observations (minima supérieure à 10 et maxima supérieure à 16).

Dans les 4 cas où les chiffres de la tension artérielle ont été bien abaissés, 2 fois la fonction rénale s'est stabilisée à des chiffres d'urée et de créatinine sanguine sensiblement identiques à ceux de l'entrée, 1 fois elle s'est dégradée modérément et dans le dernier cas, après une dégradation dans les premiers jours la fonction rénale s'est secondairement améliorée.

Parmi les 9 observations où le contrôle de la tension artérielle, est moyen, dans 4 cas on observe une aggravation nette de la fonction rénale et dans les 5 autres cas une stabilisation.

Enfin dans les 8 observations où le contrôle tensionnel est nul ou médiocre, 3 fois la fonction rénale s'aggrave, 2 fois elle se stabilise et dans 1 cas elle se dégrade pour s'améliorer secondairement.

Au total dans les 19 observations qui permettent une étude valable des chiffres tensionnels et de la fonction rénale au cours de la première hospitalisation on observe :

- dans 11 cas une stabilisation de la fonction rénale sous traitement hypotenseur avec dans 8 cas un contrôle tensionnel bon ou moyen et dans 3 cas un mauvais contrôle tensionnel.

- dans 8 cas une dégradation de la fonction rénale avec 1 fois un bon contrôle des chiffres tensionnels, 4 fois un contrôle moyen et 3 fois un mauvais contrôle.

b) l'évolution à distance de ce groupe de 21 malades traités médicalement est variable.

Dans 9 observations, le recours à des techniques d'épuration extra-rénale a été nécessaire. Dans tous ces cas la fonction rénale était sévèrement touchée au début du traitement médical (clearance de la créatinine comprise entre 6,5 et 27 ml/mn). L'échec du traitement médicamenteux est en règle démontré dans un délai inférieur à un an sauf dans 1 cas (3 ans). Dans toutes ces observations le contrôle des chiffres tensionnels au décours de l'hospitalisation s'est révélé difficile, parfois impossible.

Le nombre de nos malades n'ayant reçu qu'un traitement médical au terme de la période d'observation est de 11. Pour 10 cas la moyenne des clearances de la créatinine est de 46 ml/mn (15 à 88 ml/mn dont 4 supérieures à 50 ml/mn). Les délais d'observation pour ces 11 malades vont de quelques mois à 3 ans et 8 mois. Le contrôle des chiffres de la tension artérielle s'avère difficile mais possible au prix souvent de phénomènes d'hypotension artérielle orthostatique ; dans une observation celle-ci pourrait être responsable d'une hémiplégie. Les chiffres de la minina en décubitus sont particulièrement difficiles à ramener au-dessous de 10. En cours d'évolution on observe une stabilisation de la fonction rénale à son niveau de départ. Une de nos observations (néphropathie d'origine congénitale) traitée et suivie depuis plus de 3 ans démontre un succès appréciable du traitement médical : femme jeune ayant mené une grossesse à terme sous traitement, sans incident particulier (clearance de la créatinine à 48 ml/mn au début du traitement médical).

Ce groupe de 21 malades traités médicalement et dont l'évolution a été suivie permet de souligner quelques points importants.

Le traitement médical hypotenseur a d'autant plus de chance de succès que la fonction rénale est moins altérée. La limite inférieure d'efficacité semble s'établir pour des chiffres de clearance de la créatinine autour de 30 ml/mn. Il faut cependant remarquer qu'une fonction rénale altérée avec clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn ne permet pas de prévoir l'échec du traitement médical à brève ou plus longue échéance, ainsi que le démontrent 3 de nos observations traitées médicalement depuis plus de 2 ans et avec des clearances de la créatinine au début du traitement respectivement de 15, 25 et 30 ml/mn.

Un certain nombre de faits démontrent que le début du traitement est particulièrement critique pour la fonction rénale. Quand celle-ci est initialement sévèrement touchée, on observe le plus souvent une dégradation franche et irréversible sous traitement; quand l'atteinte rénale est modérée, on observe le plus souvent sa stabilisation sous traitement et dans quelques cas après une aggravation temporaire on note un retour aux chiffres initiaux (2 observations formellement démontrées); faits également notés chez les hypertendus à azotémie normale au début du traitement (66).

En présence d'une insuffisance rénale initiale de gravité moyenne (clearance de la créatinine entre 30 et 50 ml/mn), le traitement médical qui démontre sa valeur chez 11 de nos malades paraît le plus souvent capable de stabiliser ou de freiner pour un temps difficile à déterminer l'aggravation de la fonction rénale (73, 87, 60). Au delà de 5 ans d'observation des malades traités médicalement les résultats paraissent cependant moins favorables (42).

3°) L'action du traitement médical avant l'intervention chirurgicale au cours des HTA malignes rénovasculaires.

Quatre sur cinq des malades ayant une HTA maligne rénovasculaire ont reçu un traitement médical avant l'intervention chirurgicale. Ce traitement a été bref, n'exédant pas 3 semaines et mis en oeuvre dès le début de l'hospitalisation. L'échec du traitement médical a été la règle malgré des doses importantes d'hypotenseur: l'état général reste altéré, le fond d'oeil ne s'améliore pas et la baisse des chiffres tensionnels est modérée avec des minima demeurant supérieures à 10.

Dans ces 4 observations, les spironolactones se révèlent impuissantes à freiner le syndrome d'hyperaldostéronisme secondaire.

4°) Dans quelques unes de nos observations les plus récentes un traitement médical bref et intensif a été appliqué en présence d'une grave insuffisance rénale et avant la décision de l'épuration extra-rénale. En effet chez de tels malades, la part d'une insuffisance rénale fonctionnelle surajoutée est difficile à apprécier. On ne peut déterminer dans ces cas le degré des altérations anatoniques rénales définitives. Ces difficultés d'interprétation sont principalement rencontrées chez les malades hospitalisés pour la première fois sans anamnèse précise et avec des possibilités d'investigation limitées en raison de la gravité du tableau clinique. Aux hypotenseurs administrés par voie parentérale ont été associées des doses importantes de furosénide par voie intra-veineuse ainsi que de l'héparine comme certains auteurs l'ont proposé (49). Dans notre expérience ce traitement n'a pas permis la récupération d'une fonction rénale permettant d'éviter l'épuration extra-rénale. Ce traitement par l'héparine peut par ailleurs constituer un danger chez les malades dont les chiffres tensionnels sont particulièrement élevés (2).

B) Le traitement chirurgical de l'HTA maligne.

Parmi nos 55 malades ayant une HTA maligne, 9 ont été traités chirurgicalement : 5 néphrectomies pour atteinte rénovasculaire, 3 néphrectomies pour petit rein atrophique et une exérèse d'un phéochromocytome.

1°) nos 5 observations d'HTA maligne rénovasculaire ont un tableau suffisamment caractéristique pour évoquer une pathologie vasculaire rénale proximale qui est confirmée par les données de l'aortographie rétrograde. Deux fois il s'agissait d'une thrombose aiguë unilatérale de l'artère rénale, deux fois d'une sténose unilatérale serrée et dans la dernière observation d'infarctus rénaux bilatéraux prédominant sur les branches de division proximale de l'artère rénale droite. Dans 4 observations une néphrectomie a été réalisée, dans l'observation comportant des infarctus rénaux des biopsies étagées des deux reins ont été effectuées et lues en per opératoire pour guider la néphrectomie des 2/3 supérieurs du rein droit. Dans 4 observations avant l'intervention chirurgicale, la fonction rénale globale est modérément touchée avec clearance de la créatinine allant de 45 à 69 ml/mn et créatinine sanguine de 8 à 16 mg/l (2 cas de thrombose rénale, 1 cas de sténose de l'artère rénale et l'observation d'infarctus rénaux bilatéraux).

Après l'intervention chirurgicale, on a constaté dans 3 cas un retour rapide des chiffres de la tension artérielle vers la normale avec arrêt définitif du traitement hypotenseur, dans l'autre cas une HTA persiste, modérée, de contrôle aisé par un traitement hypotenseur (thrombose de l'artère rénale gauche avec athérome aortique important et fonction rénale initiale la plus altérée de ces 4 cas : clearance de la créatinine 45 ml/mn). Ce dernier malade, le plus âgé de notre série (61 ans) est décédé 3 ans et demi après l'intervention chirurgicale au cours d'une affection respiratoire aiguë sans récurrence d'HTA maligne et alors que sa fonction rénale demeurerait stable. Dans ces 4 observations on remarque la stabilité de la fonction rénale au décours de l'intervention chirurgicale avec des chiffres de clearance de la créatinine et d'urée sanguine sensiblement identiques à ceux précédant l'intervention.

La 5ème observation d'HTA maligne rénovasculaire (homme de 45 ans, sténose athéromateuse de l'artère rénale gauche) comportait une fonction rénale globale plus fortement altérée que dans les autres observations avant l'intervention chirurgicale (clearance de la créatinine 25 ml/mn, créatinine sanguine 30 mg/l) la néphrectomie gauche n'a entraîné qu'une baisse modérée de la tension artérielle sans changement immédiat de la fonction rénale. Ce malade est mort 3 mois et demi après l'intervention dans un tableau d'insuffisance rénale. Dans l'évolution post-opératoire précoce de cette 5ème observation, on a observé cependant une correction transitoire du syndrome d'hyperaldostéronisme secondaire et une amélioration du fond d'oeil.

Les faits recueillis dans ces 5 observations confirment les données d'autres études sur l'HTA rénovasculaire (31, 35, 24, 25, 26, 72). Dans les cas s'accompagnant d'une insuffisance rénale globale, la responsabilité exclusive ou prédominante d'une obstruction artérielle proximale dans le tableau d'HTA est difficile à affirmer. L'exploration hémodynamique rénale séparée permettrait en principe d'éclaircir ces cas (31). Dans le cadre de l'HTA maligne l'application de ces techniques est de réalisation difficile. Par ailleurs l'existence fréquente d'une insuffisance rénale fonctionnelle surajoutée rend l'interprétation des résultats litigieuse.

Dans les 4 observations où un résultat favorable post-opératoire est constaté, la fonction rénale globale est modérément altérée mais peut cependant faire évoquer une atteinte artériolaire parenchymateuse contralatérale.

Dans l'observation où l'intervention a été un échec l'altération grave pré-opératoire de la fonction rénale, exprime vraisemblablement des lésions parenchymateuses controlatérales irréversibles. Dès que l'HTA a évolué depuis un certain temps des lésions de néphroangiosclérose peuvent en effet apparaître dans le rein controlatéral(31). Dans le but d'apprécier le degré de ces lésions artériolaires intrarénales, certains auteurs ont proposé des biopsies rénales bilatérales per opératoires (72). Enfin l'étude de l'activité rénine du sang veineux des deux reins pourrait être un appoint important pour le diagnostic.

L'ensemble de ces faits soulignent la difficulté de poser l'indication opératoire en général au cours de l'HTA rénovasculaire, difficulté encore majorée s'il s'agit d'HTA maligne. Le rôle d'une obstruction artérielle proximale unilatérale, même quand l'atteinte du rein controlatéral paraît sévère (insuffisance rénale globale) est toujours important à considérer. Mais on ne peut présumer de l'échec ou du succès d'un acte chirurgical. Certains auteurs estiment que même en présence d'une insuffisance globale rénale quelques malades pourraient bénéficier d'un acte chirurgical (60).

2°) Dans les 3 observations d'HTA maligne avec rein atrophique unilatéral, il s'agissait deux fois de reins pyélonéphrétiques avec fonction rénale globale touchée et dans le dernier cas d'un rein atrophique d'origine congénitale avec artère filiforme et insuffisance rénale globale.

Dans la première de ces observations, devant l'échec du traitement médicamenteux et la suspicion de phénomènes thrombotiques artériels sur le rein atrophique et malgré l'importance de l'altération de la fonction rénale (clearance de la créatinine 7 ml/mn), l'indication opératoire a été posée. On a noté au décours de l'intervention une amélioration sensible de la fonction rénale, avec une clearance de la créatinine passant à 34 ml/mn, amélioration du fond d'oeil et reprise de l'état général. L'HTA a persisté cependant nécessitant un traitement hypotenseur ; 2 ans après cette intervention, reprise grave du syndrome hypertensif avec détérioration définitive de la fonction rénale.

Dans la deuxième observation, malgré une altération plus modérée de la fonction rénale globale avant l'intervention chirurgicale (clearance de la créatinine 55 ml/mn et créatinine sanguine 12,5 mg/l) la néphrectomie droite n'a entraîné aucune amélioration (clearance de la créatinine 30 ml/mn, persistance des chiffres tensionnels élevés malgré un traitement hypotenseur et d'un fond d'oeil

au stade III), le décès est survenu rapidement.

Dans le dernier cas, la fonction rénale globale était modérément altérée avant la néphrectomie (clearance de la créatinine 42 ml/mn et créatinine sanguine 15 mg/l) elle s'est dégradée au décours immédiat de l'intervention (clearance de la créatinine 22 ml/mn et créatinine sanguine 17 mg/l), on observe également une baisse transitoire de la tension artérielle avec réascension rapide des chiffres tensionnels ; cette patiente n'a pas été suivie et est vraisemblablement décédée.

Dans les petits reins atrophiques unilatéraux, on rencontre les mêmes difficultés que dans l'HTA maligne rénovasculaire pour poser correctement les indications opératoires.

En présence d'une altération rénale globale sévère, l'échec de la néphrectomie paraît constant. Cependant il semble que certains malades moins atteints puissent en bénéficier transitoirement, après l'échec confirmé du traitement médical (1 observation). Par ailleurs, il paraît vraisemblable que la plus grande efficacité des traitements médicaux permettra de mieux juguler l'HTA dans ces cas.

C) L'épuration extra-rénale et la binéphrectomie au cours de l'HTA maligne.

- Dans notre lot de 55 observations d'HTA maligne, 19 cas ont nécessité le recours à des moyens d'épuration extra-rénale. Sur le plan technique, deux méthodes peuvent être utilisées : l'hémodialyse périodique et la dialyse péritonéale avec hémodialyse secondaire.

A l'analyse de nos observations, il apparaît qu'à la période initiale la dialyse péritonéale constitue la meilleure technique d'épuration extra-rénale chez les malades en grande HTA maligne, avec tension artérielle incontrôlable et insuffisance ventriculaire gauche menaçante (cette insuffisance ventriculaire gauche en l'absence de contrôle de la fonction rénale est particulièrement insensible aux digitaliques). Lorsque la dialyse péritonéale fonctionne parfaitement et qu'elle est contrôlée sur les courbes quotidiennes de poids, des chiffres de la tension artérielle et de l'état d'hydratation, elle entraîne d'une manière presque constante une régression assez spectaculaire de tous les désordres physiologiques, régression amorcée dès les premières 24 heures. La limite d'efficacité thérapeutique jugée principalement sur la normalisation de la tension artérielle, la disparition

de l'insuffisance ventriculaire gauche et la correction des déséquilibres hydro-électrolytiques est cependant proche de l'hypovolémie avec risque de collapsus. Cette limite est habituellement atteinte dans un délai inférieur à 15 jours et impose la réduction rapide des drogues hypotensives, voire leur arrêt.

Certains auteurs signalent de manière exceptionnelle une récupération de la fonction rénale après dialyse péritonéale, permettant d'éviter le recours à l'hémodialyse périodique (21,5). Dans nos observations où la dialyse péritonéale a été utilisée, nous n'avons jamais constaté cette amélioration secondaire.

L'application de l'hémodialyse à la période initiale du syndrome hypertensif malin peut donner lieu à de graves complications, souvent dès la première séance d'hémodialyse. Les variations tensionnelles sont les plus remarquables : hypotension alternant avec des poussées d'HTA particulièrement élevée et s'accompagnant d'une accentuation des signes d'insuffisance ventriculaire gauche et des troubles psychiques. Le contrôle de la tension artérielle par les drogues hypotensives injectables s'avère difficile et dangereux dans tous les cas. Les poussées hypertensives majeures peuvent persister au décours des séances d'hémodialyse. Une de nos observations illustre ces faits : chez un de nos malades atteint d'HTA maligne essentielle, des difficultés techniques font abandonner la dialyse péritonéale dès le premier jour et conduisent à l'hémodialyse ; dès la première séance de rein artificielle on constate l'accentuation de tous les signes d'HTA maligne, persistants au décours de l'épuration ; les séances suivantes, malgré les précautions prises demeurent mal tolérées ; une nouvelle dialyse péritonéale est posée : elle entraîne la correction rapide de tous les troubles. Ces faits invitent à peser soigneusement le choix de la méthode d'épuration extra-rénale initiale : la dialyse péritonéale initiale paraissant offrir une plus grande sécurité chez ces grands malades.

Dix neuf malades sont entrés dans un programme d'hémodialyse chronique. Deux malades sont décédés : l'un au cours d'une septicémie, vraisemblablement en relation avec l'hémodialyse et l'autre d'une hémorragie cérébro-méningée à l'occasion d'une poussée d'HTA en cours d'hémodialyse. En effet la persistance de graves poussées d'HTA au cours de l'hémodialyse chronique est d'observation non exceptionnelle chez ces malades, et pose de difficiles problèmes thérapeutiques.

Dans la survenue des poussées hypertensives, on peut parfois incriminer une inflation hydrosodée, des déséquilibres trop brusques de la volémie et une vasoconstriction réactionnelle à une déshydratation trop importante. Après avoir éliminé tous ces facteurs et lorsque l'HTA devient menaçante, la seule solution thérapeutique est le recours à la binéphrectomie. Celle-ci a dû être pratiquée en urgence dans 5 de nos observations. La nécessité de la binéphrectomie a été soulignée par d'autres auteurs (46). Il faut en outre noter que l'HTA, en règle peu importante que l'on peut observer après binéphrectomie, est en relation directe avec l'équilibre hydrosodé (55).

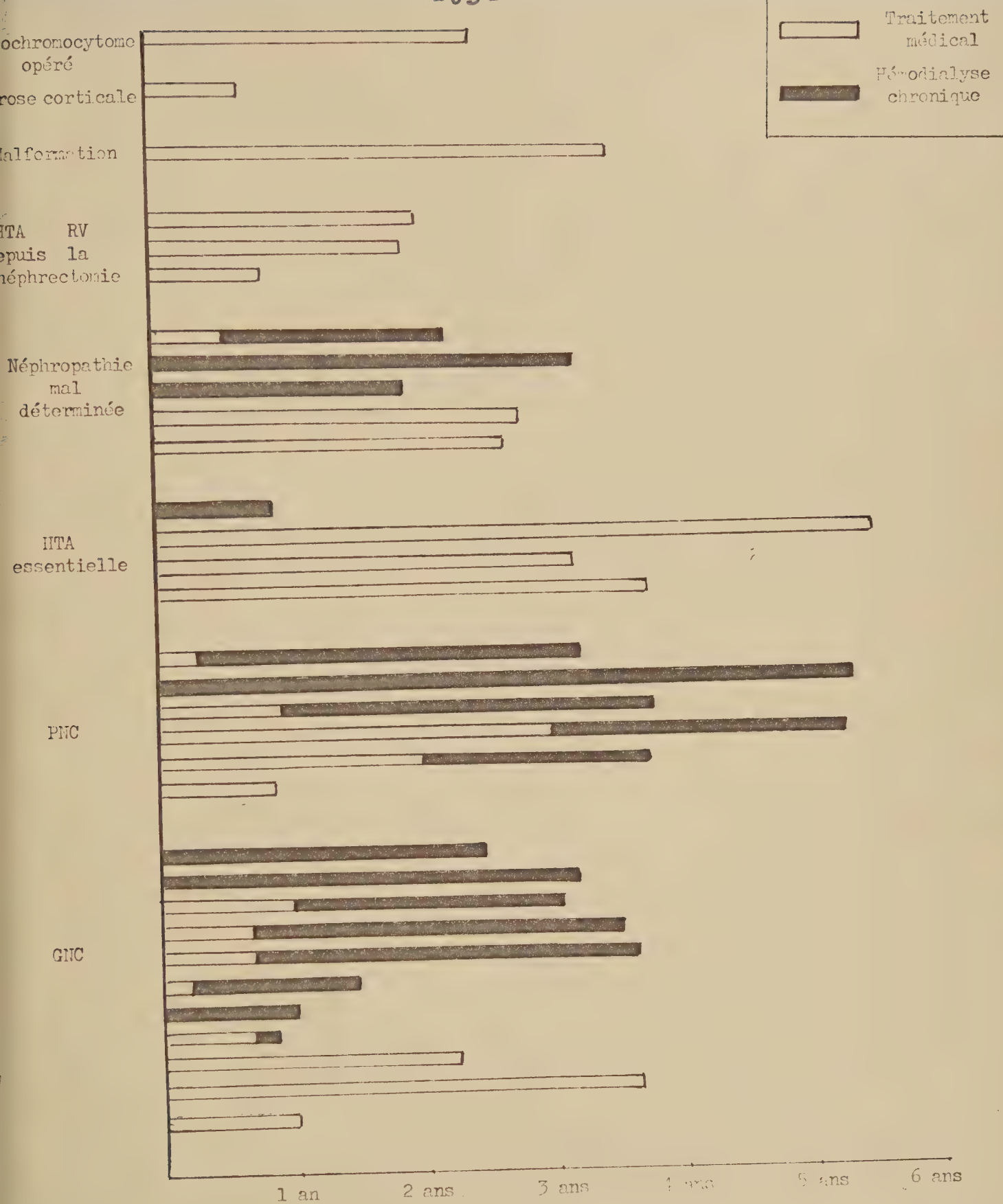
Parmi les 19 malades hémodialysés chroniques, 13 ont été greffés avec 3 échecs de la greffe rénale, et parmi les 10 bons résultats 5 ont une HTA modérée.

Au total, durant la période d'observation, 11 malades seulement n'ont reçu qu'un traitement médical et sont vivants en Juin 1971, soit 20 % de l'ensemble des cas. On peut donc considérer que le traitement médical a été un échec dans 76 % des cas environ où il a dû être complété par une intervention chirurgicale étiologique, l'hémodialyse et éventuellement la binéphrectomie.

Dans une étude récente Hood et coll. (1970 - 42) rapportent les pourcentages de survie de diverses séries étudiées allant de 1948 à 1964 ; l'HTA maligne est traitée médicalement ou par sympatectomie sans mention de l'état de la fonction rénale ; à 5 ans les pourcentages de survie s'échelonnent entre 22 et 57 % selon les auteurs. Si dans les études portant sur l'HTA maligne traitée on isole les malades ayant une insuffisance rénale on remarque que les pourcentages de survie assez bons à 1 an diminuent franchement au delà de 5 ans paraissant proche de 20 à 25 % (78, 42, 65, 60). Si l'on compare les statistiques actuelles au pourcentage de survie des études classiques (48, 45, 77) les progrès thérapeutiques réalisés dans le domaine de l'HTA maligne apparaissent cependant considérables.

Temps d'observation depuis la première hospitalisation et le début du traitement contrôlé	1 an	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	Total	%
Nombre d'observations	25	5	7	13		1	2	53 + 2 non suivis	
Malades vivants	6	5	6	12		1	2	32	58
Malades décédés	19		1	1				21	38

TABLEAU 9 - Répartition des 55 observations d'HTA maligne en
fonction du temps d'observation et leur évolution.



TABLÉAU 10 - Durée d'observation depuis la 1ère hospitalisation des 32 malades vivants avec le traitement appliqué : médical, hémodialyse chronique et chirurgical.

XVI - C O N C L U S I O N S

Notre travail repose sur l'analyse de 55 observations d'hypertension artérielle maligne (H.T.A.), recueillies dans le service de néphrologie de l'Hôpital FOCH entre Janvier 1965 et Janvier 1971.

Le pronostic vital classiquement très défavorable, avec une survie qui dépassait rarement un an dans les séries publiées, a été récemment transformé par les progrès réalisés dans la thérapeutique hypotensive et le recours aux techniques de dialyse itérative.

Notre travail s'est donné pour objet l'examen des résultats obtenus grâce à ces nouveaux traitements en essayant d'établir les relations entre le mode évolutif de la maladie et les données étiopathogéniques, cliniques et biologiques.

L'âge moyen des malades est de 33 ans et la répartition suivant le sexe montre une prédominance masculine (62 %). Les éléments cliniques qui, en accord avec les descriptions antérieures, semblent définir le mieux le syndrome d'hypertension maligne sont :

- Elévation de la pression artérielle diastolique à un niveau supérieur ou égal à 140 mm de Hg.
- Rétinopathie hypertensive avec fond d'oeil au stade III ou IV.
- Altération importante et rapidement progressive de l'état général avec troubles digestifs sévères et amaigrissement important.

Toutes les formes étiopathogéniques d'H.T.A., à l'exception du syndrome de Conn, sont représentées dans cette série. Les néphropathies parenchymateuses constituent le groupe le plus important, il s'agit toujours de sujets jeunes de moins de 30 ans. Les H.T.A. rénovasculaires ou essentielles concernent des sujets plus âgés ayant généralement dépassé 40 ans.

L'hypertension maligne de novo semble exceptionnelle. Dans cette série la survenue du syndrome malin a toujours été précédée d'une période plus ou moins longue d'H.T.A. banale.

Le syndrome biologique de l'H.T.A. maligne comporte constamment une hyperactivité rénine-angiotensine avec hyperaldostéronisme secondaire responsables de désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie et alcalose) qui sont d'autant plus manifestes que la fonction rénale est moins altérée.

Les perturbations hémodynamiques sont très univoques. Dans tous les cas il existe une réduction notable du débit cardiaque avec élévation considérable des résistances vasculaires systémiques et hypoperfusion viscérale en particulier rénale.

L'atteinte rénale est d'une extrême fréquence dans l'H.T.A. maligne et 49 malades sur 55 ont eu une insuffisance rénale affirmée par une clearance de la créatinine inférieure à 50 ml/an. L'évolution spontanée d'une H.T.A. maligne comporte toujours à un moment quelconque une insuffisance rénale grave qui commande le pronostic. La rapidité d'évolution de cette insuffisance rénale doit être soulignée. C'est parfois en quelques mois seulement qu'un sujet indemne d'atteinte rénale et débutant une H.T.A. maligne atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale, ceci quelle que soit l'étiologie de l'hypertension.

Cette insuffisance rénale accélérée est en rapport avec les lésions artériolaires rénales très évolutives constamment retrouvées. Des lésions intenses d'endartérite proliférante qui atteignent électivement les artérioles juxtaglomérulaires et interlobulaires ont été constatées dans tous les cas de cette série qui ont fait l'objet d'une étude anatomo-pathologique. La nécrose fibrinoïde, considérée classiquement comme la lésion caractéristique de la néphro-angiosclérose maligne, n'a par contre été observée que dans deux cas où le diagnostic de micro-angiopathie thrombotique a été évoqué en raison des signes cliniques, biologiques et histologiques.

Le devenir des malades ayant une H.T.A. maligne est fonction du stade où le traitement a été entrepris et des modalités de ce traitement. Le taux global de survie du groupe étudié est de 60 %. La moitié des malades ont été binéphrectomisés et traités par hémodialyse itérative suivie éventuellement de transplantation rénale ; l'autre moitié a été, soit traitée médicalement, soit guérie par la suppression de la cause avec disparition du syndrome malin. Certains points méritent d'être soulignés. Lorsque la fonction rénale est déjà gravement altérée, le traitement hypotenseur, même s'il est efficace sur le plan hémodynamique, n'empêche pas la progression rapide

de la déchéance rénale. Au contraire si la clearance de la créatinine est supérieure à 40 ml/mn, le bon contrôle de l'hypertension par les associations médicamenteuses permet d'enrayer le déficit rénal avec même la possibilité d'amélioration de la fonction à long terme. La binéphrectomie a presque toujours été efficace dans les H.T.A. réno-vasculaires malignes alors même que l'âge des malades et la diffusion des lésions athéromateuses pouvaient faire craindre dans certains de ces cas un échec. L'indication de l'intervention nous est apparue d'autant plus formelle que le traitement médical se montre dans ces cas insuffisant pour corriger les troubles hémodynamiques et biologiques.

Le recours à la binéphrectomie et aux dialyses itératives devraient permettre la survie de la presque totalité des H.T.A. malignes puisque l'insuffisance rénale est la cause essentielle de léthalité. La dialyse péritonéale apparaît, du fait de sa bonne tolérance hémodynamique, la technique de choix pour le début d'un programme de dialyse.

Le traitement médical correct de toutes les hypertensions et le diagnostic précoce des éventuelles causes chirurgicales ont une importance considérable dans la prévention du syndrome hypertensif malin.

* * * * *

Vu, le Président de thèse

Professeur M. LEGRAIN

Vu, le Doyen de la Faculté de
médecine Necker-Enfants malades

Professeur G. JEROME

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BARRACLOUGH (M.A.).
Sodium and water depletion with acute malignant hypertension.
Amer. J. of Med. 1966, 40 : 265
- 2 - BAKER (L.R.).
Vascular lesions in malignant hypertension.
Lancet, 1969, 2 : 593
- 3 - BECHGAARD (P.).
Arterial hypertension. A follow-up on one thousand hypertonies.
Acta. Med. Scand. Suppl. 1946, 172 : 358
- 4 - BJORK (S.), SANNERSTEDT (R.), ANGERVALL (G.) and HOOD (B.).
Treatment and prognosis in malignant hypertension. Clinical follow-up study
of 93 patients on modern medical treatment.
Acta. Med. Scand. 1960, 166 : 175
- 5 - BONAR (J.R.), LANGFORD (H.G.) and JOHNSON (B.B.).
Therapy of malignant hypertension assisted by chronic peritoneal dialysis (P).
Circulation, 1966, 24 : 60 (abstract)
- 6 - BOUCHER (R.) et GENEST (J).
Le système rénine-angiotensine : méthodologie et importance clinique.
C.M.A. Journal 1970, 103 : 837
- 7 - BRAIN (M.C.), DACIE (J.V.) and HOURIHANE (O'B.).
Microangiopathic haemolytic anaemia : the possible role of vascular lesions in
pathogenesis.
Brit. J. Haemat. 1962, 8 : 358
- 8 - BRAIN (M.C.), BAKER (L.R.I.), Mc BRIDE (J.A.), RUBENBERG (M.L.) and DACIE (J.V.).
Treatment of patients with microangiopathic haemolytic anaemia with heparin.
Brit. J. Haemat. 1968, 15 : 603
- 9 - BRAIN (M.C.).
Haemolytic-uraemic syndrome.
Lancet, 1968, 2 : 1394

- 10 - BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.) and ROBERTSON (J.I.S.).

Plasma renin concentration in human hypertention. II - Renin in relation to etiology.

Brit. Med. J. 1965, 2, 1215

- 11 - BROWN (J.J.), DAVIES (D.L.), LEVER (A.F.) and ROBERTSON (J.I.S.).

Plasma renin concentration in human hypertention. II - Renin in relation to complications of hypertension.

Brit. Med. J. 1966, 1 : 505

- 12 - CAPELLI (J.P.), WESSON (L.G.) and ERSLEV (A.V.).

Malignant hypertension and red cell fragmentation syndrome.

Ann. of Inter. Med. 1966, 64 : 128

- 13 - CASTLEMAN (B.) and SMITHWICK (R.H.).

The relation of vascular disease to the hypertensive state.

II - The adequacy of the renal biopsy as determined from a study of 500 patients.

New England J. of Med. 1948, 239 : 729

- 14 - CHASIS (H.) and BALDWIN (D.S.).

The kidney in essential hypertension. Victim or culprit.

Circulation, 1966, 34 : 921

- 15 - CHIDELL (M.P.) and WHITESIDE (J.D.).

A hypertension clinic. Four years' experience in a provincial hospital.

The Practitioner, 1969, 202 : 542

- 16 - CORCORAN (A.C.) and PAGE (I.H.).

Differential diagnosis of terminal glomerulonephritis and malignant hypertension. I - Renal aspects.

Ann. of Inter. Med. 1944, 21 : 747

- 17 - DEROUESNE (C.)

Encéphalopathie hypertensive.

Revue du Prat. 1971, 21 : 1807

- 18 - DEROW (H.A.) and ALTSCHULE (M.D.).
Malignant hypertension.
New England J. of Med. 1935, 213 : 951
- 19 - DEROW (H.A.) and ALTSCHULE (M.D.).
Nature of malignant hypertension.
Ann. of Inter. Med. 1941, 14 : 1768
- 20 - DUSTAN (H.P.), SCHNECKLOTH (R.E.), CORCORAN (A.C.) and PAGE (I.H.).
The effectiveness of long-term treatment of malignant hypertension.
Circulation, 1958, 18 : 644
- 21 - EKNOYAN (G.) and SIEGEL (M.B.).
Recovery from anuria due to malignant hypertension.
JAMA, 1971, 215 : 1122
- 22 - FAHR (T.).
Über nephrosklerose.
Virchows Arch. Path. Anat. 1919, 226 : 119
- 23 - FOURNIER (A. et MILLIEZ (P)).
L'enquête étiologique d'une hypertension artérielle. Ses justifications et modalités pratiques.
Coeur et Med. Inter. 1970, 9 : 477
- 24 - FOURNIER (A.).
Hypertension rénovasculaire.
I - Comparaison des différentes investigations de dépistage. Primauté de l'urographie intraveineuse.
Presse Méd. 1971, 79 : 903
- 25 - FOURNIER (A.).
Hypertension artérielle rénovasculaire.
II - Comparaison des différentes investigations permettant de prévoir l'effet de la chirurgie sur l'hypertension (1ère partie).
Presse Méd. 1971, 79 : 1209

- 26 - FOURNIER (A.).
Hypertension artérielle rénovasculaire.
II - Comparaison des différentes investigations permettant de prévoir l'effet de la chirurgie sur l'hypertension (2ème partie).
Presse Méd. 1971, 79 : 1715
- 27 - FROMENT (A.) et FROMENT (R.).
L'hypertension artérielle permanente. Données statistiques, évolution, complications et pronostic.
Revue du Prat. 1969, 19 : 207
- 28 - GIFFORD (R.W.) Jr.
Findings in essential hypertension. The importance of retinal.
Bull. N.Y. Acad. Med. 1969, 45 : 922
- 29 - GOLDBLATT (H.).
Studies in experimental hypertension : production of malignant phase of hypertension.
Clin. Sc. 1938, 3 : 343
- 30 - GUEDON (J.)
Hémodynamique rénale.
Coeur et Méd. Inter. 1962, 1 : 453
- 31 - GUEDON (J.), BOURTHOMIEUX (A.) et LAURENTE (P.).
L'étude hémodynamique rénale séparée dans l'hypertension artérielle. Valeur diagnostique et pronostique à partir de 52 observations.
Presse Méd. 1965, 73 : 2475
- 32 - GUEDON (J.), CHAPMAN (A.) et LEGRAIN (M.).
Hyperaldostéronismes primaires et secondaires.
Revue du Prat. 1966, 16 : 4183
- 33 - GUEDON (J.), BONVALET (J.P.) et LEGRAIN (M.).
Le débit cardiaque dans l'hypertension artérielle.
in Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker 1968 (p. 333).
Edition médicale Flammarion Paris.

34 - GUEDON (J.) et WAJCNER (G.).

Néphropathies d'origine vasculaire.

Encycl. Med. Chir. 1968

35 - GUEDON (J.).

Le diagnostic des hypertensions rénovasculaires.

Ann. Cardiol. Angiol. 1968, 17 : 309

36 - GUEDON (J.).

Formes étiopathogéniques de l'hypertension artérielle.

Revue du Prat. 1969, 19 : 189

37 - GUEDON (J.), BUISSON (C.) et LUCSKO (M.).

Le débit cardiaque et les résistances périphériques totales dans l'hypertension artérielle.

Coeur et Méd. Inter. 1971, 10 : 413

38 - HAFKENSCHIEL (J.H.), SCHNITTHENNER (J.E.) and DAUGHERTY (E.A.).

Primary hypertension. Survey of the survival of patients with established diastolic hypertension after ten years of medical and surgical treatment.

Amer. J. of Card. 1965, 16 : 61

39 - HAMMARSTROM (S.) and BECHGAARD (P.).

Prognosis in arterial hypertension ; comparison between 251 patients after sympathectomy and a selected series of 435 non-opered patients.

Amer. J. Med. 1950, 8 : 53

40 - HATT (P.Y.).

L'artériopathie hypertensive.

in Acquisitions médicales récentes p. 201

L'Expansion Paris 1967

41 - HODGE (J.V.), Mc QUEEN (E.G.) and SMIRK (Sir H).

Results of hypotensive therapy in arterial hypertension. Based on experience with 497 patients treated and 156 controls, observed for periods of one to eight years.

Brit. Med. J. 1961, 1 : 1

- 42 - HOOD (B.), ORNDAHL (G.) and BJORK (S.).
Survival and mortality in malignant (grade IV) and grade III hypertension.
Acta. Med. Scand. 1970, 187 : 291
- 43 - HYPERTENSION PAR LESIONS DES ARTERES RENALES.
In Club international sur l'hypertension artérielle. p. 337
L'Expansion Paris 1966
- 44 - JELLINEK (H.), NAGY (Z.), HUTTNER (I.), BALINT (A.), KOCZE and KERENYI (T.).
Investigations of the permeability changes of the vascular wall in experimental malignant hypertension by means of a colloidal iron preparation.
Brit. J. Exp. Path. 1969, 50 : 13
- 45 - KEITH (N.M.), WAGENER (H.P.) and BARKER (N.W.).
Some different types of essential hypertension : their course and prognosis.
Amer. J. Med SCI 1939, 197 : 332
- 46 - KEYNAN (A.), AVIRAM (A.), CZACZKES (J.W.) and ULLMANN (T.D.).
Reversal of excessive hypertension in patients with terminal renal failure by intermittent hemodialysis and bilateral nephrectomy.
Israel J. of Med. Sc. 1969, 5 : 400
- 47 - KIMMELSTIEL (P.) and WILSON (C.).
Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study.
Amer. J. Path. 1936, 12 : 45
- 48 - KINCAID-SMITH (P.), Mc MICHAEL (J.) and MURPHY (E.A.).
The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension).
Quart. J. Med. 1958, 27 : 117
- 49 - KINCAID-SMITH (P.).
Microangiopathic haemolytic anaemia and malignant hypertension.
Lancet 1969, 2 : 266

- 50 - KIRKENDALL (W.M.) and ARMSTRONG (M.L.).
Vascular changes in the eye of treated and untreated patient with essential hypertension.
Amer. J. Card. 1962, 9 : 663
- 51 - LINTON (A.L.), GAVRAN (H.), GLENDLE (R.I.), HUTCHISON (H.E.), LAWSON (D.H.), LEVER (A.F.), MACADAM (R.F.), Mc NICOL (J.P.), ROBERTSON (J.I.S.).
Microangiopathic haemolytic anaemia and the pathogenesis of malignant hypertension.
Lancet 1969, 1 : 1277
- 52 - Mc CORMACK (L.J.), BELAND (J.E.), SCHNECKLOTH (R.E.) and CORCORAN (A.C.).
Effects of antihypertensive treatment on the renal lesions in malignant nephrosclerosis.
Amer. J. Path. 1958, 34 : 1011
- 53 - MATHISEN (H.S.), LOKEN (H.), BROX (D.) and STENBAEK (O.).
The prognosis in long term treated and "untreated" essential hypertension.
Acta Med. Scand. 1969, 185 : 253
- 54 - MAXWELL (M.H.).
Rein et hypertension artérielle.
Presse Méd. 1969, 77 : 943
- 55 - MERRIL (J.P.), GIORDANO (C.) and HEETDERKS (D.R.).
The role of the kidney in human hypertension. I - Failure of hypertension to develop in the renoprival subject.
Amer. J. of Med. 1961, 31 : 931
- 56 - MEYER (P.), ALEXANDRE (J.M.), DEVAUX (C.), LEROUX-ROBERT (C.) et MILLIEZ (P.).
Détermination de l'activité rénine plasmatique chez 261 hypertendus.
Presse Méd. 1966, 74 : 2025
- 57 - MILLIEZ (P.), TCHERDAKOFF (P.), SAMARCQ (P.) and REY (L.P.).
The natural course of malignant hypertension.
in Essential hypertension. An international Symposium p. 214
Springer. Verlag. Berlin. Göttingen. Heidelberg 1960

- 58 - MILLIEZ (P.).
Les céphalées de l'hypertendu.
Revue du Prat. 1968, 18 : 671
- 59 - MOHLER (E.R.) and FREIS (E.D.).
Five-year survival of patients with malignant hypertension treated with anti-hypertensive agents.
Amer. Heart. J. 1960, 60 : 329
- 60 - MOYER (J.H.) .
The effect of arterial hypertension on the renal vascular system.
In Club international sur l'hypertension artérielle p. 491.
L'Expansion Paris 1966
- 61 - MROCZEK (W.J.), DAVIDOV (M.), GAVRILOVICH (L.) and FINNERTY (F.A.) Jr.
The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia.
Circulation 1969, 40 : 893
- 62 - NICK (J.).
La céphalée hypertensive. Etude critique.
Coeur et Méd. Inter. 1970, 9 : 495
- 63 - ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, série de rapports techniques :
Hypertension artérielle et cardiopathies ischémiques : prévention.
1962, 231
- 64 - PERERA (G.A.) .
Hypertensive vascular disease ; description and natural history.
J. Chron. D. 1955, 1 : 33
- 65 - PERRY (H.M.), SCHROEDER (H.A.), CATANZARO (F.J.), MOORE-JONES (D.) and CAMEL (GH).
Studies on the control of hypertension. VIII - Mortality, morbidity, and remissions during twelve years of intensive therapy.
Circulation 1966, 33 : 958

- 66 - PERRY (M.), WESSLER (S.) and AVIOLI (L.V.).
Survival of treated hypertensive patients.
JAMA, 1969, 210 : 890
- 67 - PICKERING (G.W.), WRIGHT (A.D.), and HEPTINSTALL (R.H.).
The reversibility of malignant hypertension.
Lancet, 1952, 2 : 952
- 68 - PICKERING (G.W.).
The pathogenesis of malignant hypertension.
Circulation, 1952, 6 : 599
- 69 - PICKERING (G.W.), CRANSTON (W.I.) and PEARS (M.A.).
In the treatment of hypertension p. 3
Thomas (CC) Publisher USA 1961 Springfield Illinois
- 70 - PILLAY (V.K.G.), SCHWARTZ (F.D.) and KARK (R.M.).
Proteinuria in malignant hypertension
Lancet, 1968, 2 : 1263
- 71 - PONGRANTS (H.Z.).
Fourteen-year survival in a case of malignant hypertension under hypotensive
drug therapy.
Canad. Med. Assoc. J. 1968, 99 : 1043
- 72 - RECENT ADVANCE IN HYPERTENSION (Combined staff clinic).
Amer. J. of Med. 1965, 39 : 616
- 73 - REUBI (F.C.).
In essential hypertension. An international symposium. p. 317.
Springer. Verlag Berlin. Göttingen. Heidelberg 1960
- 74 - SAFAR (M.) et MILLIEZ (P.).
Apport de l'exploration hémodynamique au traitement médical de l'hypertension
artérielle.
Presse Méd. 1971, 79 : 1521

- 75 - SAPHIR (O.) and COHEN (NA.).

Chronic pyelonephritis lenta and the "malignant phase of hypertension".
Arch. Int. Med. 1959, 104 : 748

- 76 - SARRE (H.).

Late results of surgical therapy (sympathectomy and adrenalectomy).
in Essential hypertension. An internal Symposium.
Springer. Verlag. Berlin. Göttingen. Heidelberg 1960

- 77 - SCHOTTSTAEDT (M.F.) and SOKOLOV (M.).

The natural history and cours of hypertension with papilloedema (malignant hypertension).
Amer. Heart J. 1953, 45 : 331

- 78 - SCHROEDER (H.A.) and PERRY (H.M.) Jr.

Survival rates in sever hypertension intensively treated with hydralazine and ganglionic blockade.
In Essential hypertension. An international Symposium p. 310.
Springer. Verlag. Berlin. Göttingen. Heidelberg 1960

- 79 - SOMERS (S.C.) , RELMAN (A.S.) ans SMITHWICK (R.H.).

Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension.
Amer. J. Path. 1958, 34 : 685

- 80 - TCHERDAKOFF (P.), SAMARQ (P.) et MEYER (P.).

Hypertension artérielle.
in Encycl. Med. chir. 1966

- 81 - TCHERDAKOFF (P.) et MILLIEZ (P.).

L'hypertension artérielle maligne.
Revue du Prat. 1969, 19 : 201

- 82 - THURAU (K.).

Renal hemodynamics.
Amer. J. of Med. 1964, 36 : 698

83 - VOLHARD (F.) and FAHR (T.).

Die Brightsche nierenkrankheit

Berlin, Springer 1914

84 - VOOG (R.), MARTIN (H.), COUDERC (P.) et CABANEL (G.).

Les angéites nécrosantes.

Sem. Hôp. Paris, 1970, 46 : 3451

85 - WILSON (C.) and BYRON (F.B.).

Renal changes in malignant hypertension ; experimental evidence.

Lancet 1939, 1 : 136

86 - WILSON (C.) and BYRON (F.B.).

Vicious circle in chronic bright's disease. Experimental evidence from hypertensive rat.

Quart. J. Med. 1941, 10 : 65

87 - WOODS (J.W.) and BLYTHE (W.B.).

Management of malignant hypertension complicated by renal insufficiency.

New England J. of Med. 1967, 277 : 57.

* * * * *



